

Aus der Neurologischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Platten)

Geschlechtsbezogene Unterschiede bei Schlaganfallpatienten - eine
retrospektive Analyse der Mannheimer Schlaganfalldatenbank

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Jan Steffen Schlenker

aus
Mannheim
2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der modernen Medizin	2
1.2 Der ischämische Schlaganfall: Definition und gesellschaftliche Bedeutung ..	4
1.3 Die Rolle des Geschlechts im ischämischen Schlaganfall	6
1.3.1 Entstehung und Ursachen	6
1.3.2 Symptomatik, Therapie und Outcome	8
1.4 Fragestellung	10
2 MATERIAL UND METHODEN	11
2.1 Die Mannheimer Schlaganfalldatenbank	11
2.2 Betrachtete Variablen	12
2.2.1 Vaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	12
2.2.2 Funktionelle Scores	13
2.2.3 Soziale Situation	15
2.3 Fallauswahl zur statistischen Analyse	15
2.4 Statistische Methodik.....	17
3 ERGEBNISSE	18
3.1 Das Patientenkollektiv	18
3.2 Vaskuläre Risikofaktoren	19
3.2.1 Arterielle Hypertonie	20
3.2.2 Diabetes mellitus Typ 2.....	20
3.2.3 Hyperlipidämie	20
3.2.4 Nikotinkonsum	21
3.3 Vorerkrankungen	23
3.3.1 Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen	23

3.3.1.1	Transitorische ischämische Attacke	23
3.3.1.2	Schlaganfall	24
3.3.1.3	Intrazerebrale Blutung	25
3.3.2	Kardiale Vorerkrankungen	25
3.3.2.1	Herzinfarkt	26
3.3.2.2	Herzinsuffizienz	26
3.3.2.3	Vorhofflimmern	26
3.3.2.4	Persistierendes Foramen Ovale	26
3.3.2.5	Koronare Herzkrankheit	27
3.4	Prä morbides Funktionsniveau	29
3.5	Soziale Situation	30
3.5.1	Wohnsituation	30
3.5.2	Versorgungssituation	31
3.6	Schwere des Schlaganfalls	32
4	DISKUSSION	34
4.1	Patientenkollektiv	34
4.2	Vaskuläre Risikofaktoren	35
4.2.1	Arterielle Hypertonie	35
4.2.2	Diabetes mellitus Typ 2	36
4.2.3	Hyperlipidämie	38
4.2.4	Nikotinkonsum	38
4.3	Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen	39
4.3.1	TIA und Schlaganfall	39
4.3.2	Intrazerebrale Blutungen	41
4.4	Kardiale Vorerkrankungen	42
4.4.1	Herzinfarkt und koronare Herzkrankheit	42
4.4.2	Herzinsuffizienz und PFO	43
4.4.3	Vorhofflimmern	45
4.5	Prä morbides Funktionsniveau	47
4.6	Soziale Situation	48
4.6.1	Wohnsituation	48
4.6.2	Versorgungssituation	50
4.7	Schwere des Schlaganfalls	51
4.8	Limitationen	52

4.9	Schlussfolgerung	53
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6	LITERATURVERZEICHNIS	58
7	TABELLARISCHER ANHANG	69
8	LEBENS LAUF	78
9	DANKSAGUNG	79

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA	anterior cerebral artery
AICA	anterior inferior cerebellar artery
DALYs	disability adjusted life years
ICB	intrazerebrale Blutung
KHK	koronare Herzkrankheit
MCA	middle cerebral artery
mRS	modified Rankin Scale
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OR	odds ratio
PCA	posterior cerebral artery
PFO	persistierendes Foramen Ovale
PICA	posterior inferior cerebellar artery
rt-PA	recombinant tissue plasminogen activator
SAB	subarachnoidale Blutung
SCA	superior cerebellar artery
TIA	transitorische ischämische Attacke
VHF	Vorhofflimmern
ZAV	Zentralarterienverschluss

1 EINLEITUNG

1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der modernen Medizin

In den vergangenen Jahren hat die Berücksichtigung geschlechtsspezifischer Unterschiede in der modernen Medizin zunehmend an Bedeutung gewonnen. Frauen und Männer sind von Krankheiten auf unterschiedliche Weise betroffen. Dies spiegelt sich in der Epidemiologie, der Pathophysiologie, der Symptomatik und der klinischen Präsentation ebenso wider wie in den Therapieoptionen und dem Ansprechen auf die Behandlung.¹ Spätestens seit Beginn der Diskussion über die Notwendigkeit einer geschlechtsspezifischen Medizin und der Vernachlässigung des weiblichen Geschlechts bei der Planung und Durchführung medizinischer Studien², entdecken auch die populären Medien dieses Thema zunehmend und bieten der breiten Öffentlichkeit Zugang zu dieser Problematik³.

Das medizinische Fachwissen, das zur Stellung von Diagnosen und Behandlung von Patienten herangezogen wird, basiert zu einem erheblichen Teil auf Untersuchungen, die ausschließlich an männlichen Probanden durchgeführt wurden². Auch Studien zur Entwicklung neuer Medikamente betrachteten über lange Zeit hauptsächlich den Effekt auf männliche Patienten⁴. Da sich Frauen und Männer in ihrer chromosomalen Ausstattung, der entsprechenden Genetik und den daraus resultierenden hormonellen Prozessen unterscheiden, ist das Geschlecht jedoch ein wichtiger Modifikator für die Entstehung von Krankheiten sowie für das Ansprechen der Therapie¹.

Erschwerend kommt hinzu, dass sich die Geschlechter auch hinsichtlich der Prävalenz und der Mortalität verschiedener Krankheiten unterscheiden (vgl. Abbildung 1 und 2). Dies ist auf die genetische Ausstattung, aber auch auf geschlechtsspezifische Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Unterschiede im diagnostischen sowie therapeutischen Vorgehen zurückzuführen.⁵⁻⁷ Insbesondere der demographische Wandel und die damit einhergehende Alterung der Bevölkerung werden weiterhin zu einem Anstieg der Gesamtzahl der Erkrankungen führen⁸. Besonders Frauen, die im Durchschnitt eine höhere Lebenserwartung aufweisen als Männer, könnten zukünftig verstärkt betroffen sein.

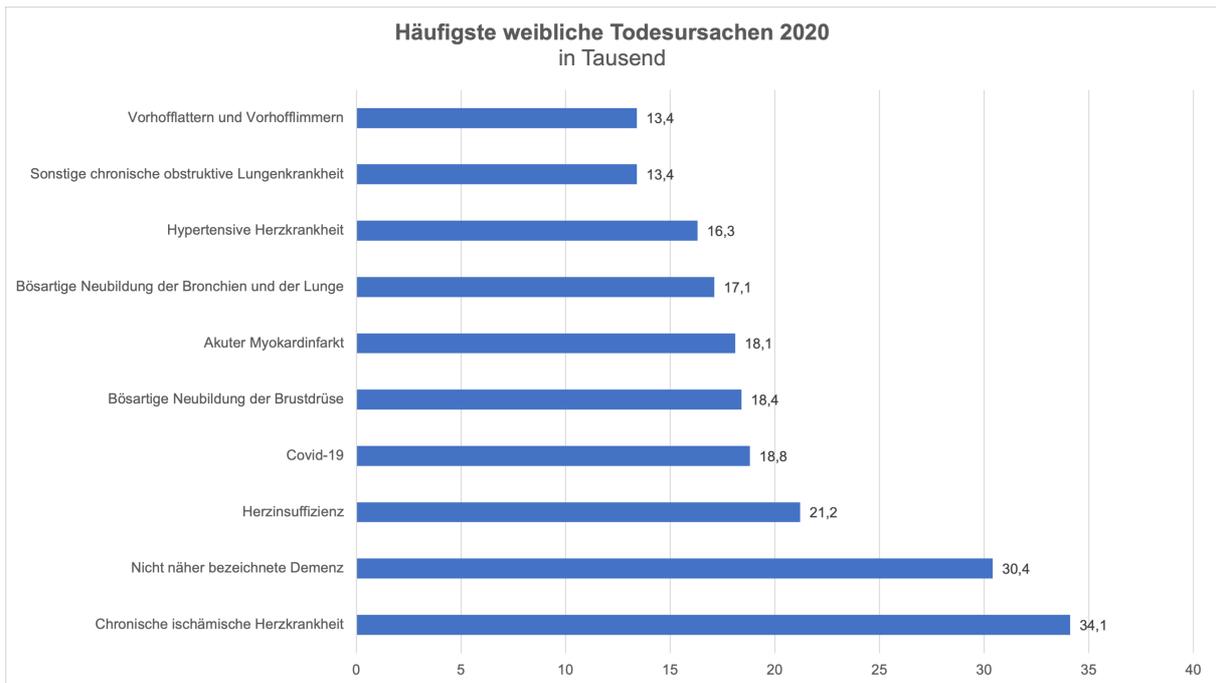


Abb. 1: Häufigste weibliche Todesursachen in Tausend in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2020, abgerufen am 22.10.2022)⁹

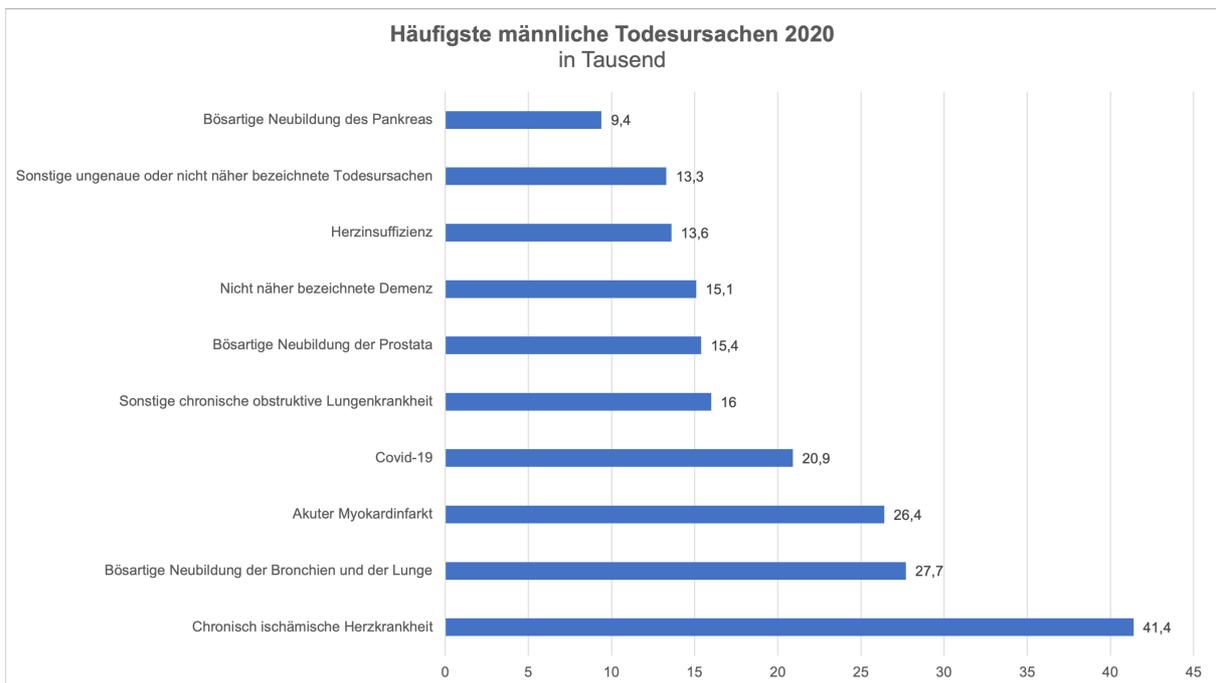


Abb. 2: Häufigste männliche Todesursachen in Tausend in Deutschland (Quelle: Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2020, abgerufen am 22.10.2022)¹⁰

1.2 Der ischämische Schlaganfall: Definition und gesellschaftliche Bedeutung

Der ischämische Schlaganfall ist die Folge einer akuten Durchblutungsstörung des zerebralen Parenchyms. Die daraus resultierende Ischämie führt zu einem Ausfall des zellulären Stoffwechsels. Infolgedessen kommt es zuerst zu einer reversiblen Funktionsbeeinträchtigung, schließlich aber zur Nekrose der betroffenen Nervenzellen, die häufig mit einem irreversiblen Funktionsverlust verbunden ist.¹¹

Diese Art der Durchblutungsstörung führt in der Regel zu einem plötzlichen fokalen neurologischen Defizit, dessen genaues Ausmaß und Ausprägung von der Lokalisation und Größe der Läsion abhängig ist. Typische Symptome sind Hemiparesen, Hypästhesien, Sprach- und Sehstörungen, Ausfälle von Hirnnerven, Ataxie und Koordinationsstörungen sowie Bewusstseinsbeeinträchtigungen und Störungen der Kognition.¹²

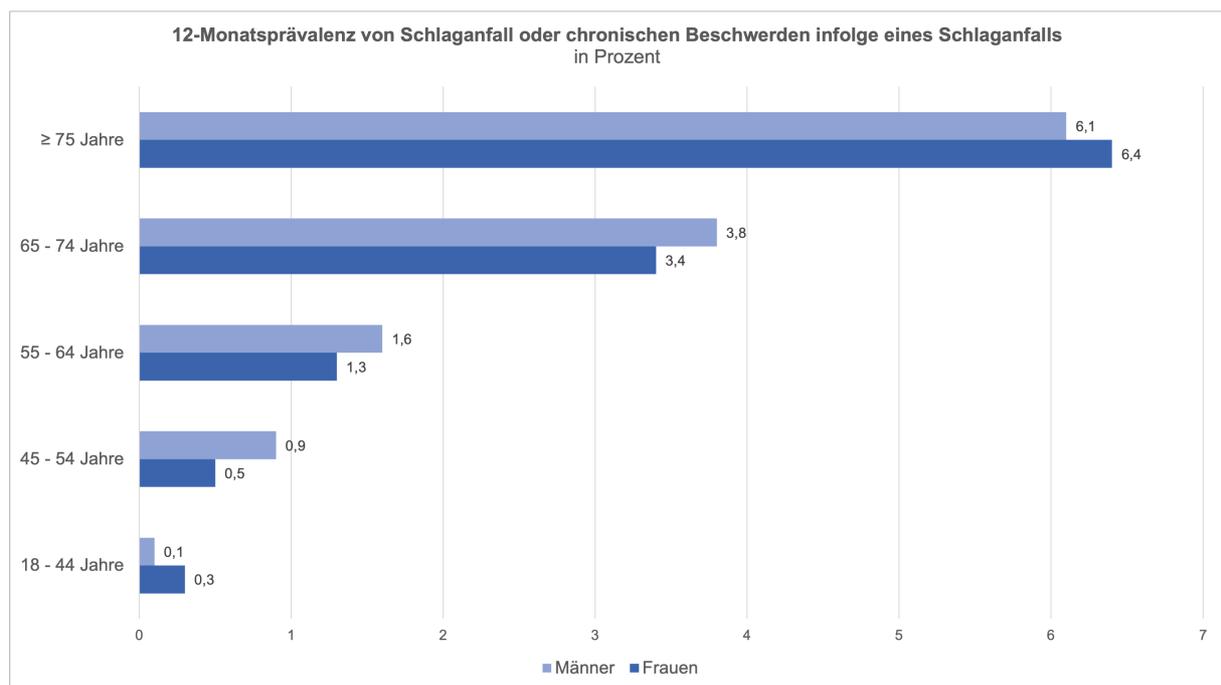


Abb. 3: 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls nach Geschlecht (n = 22.599) (Quelle: GEDA 2014/2015-EHIS)¹³

In Deutschland erleiden jedes Jahr etwa 270.000 Menschen einen Schlaganfall. In 80% bis 85% der Fälle handelt es sich um einen ischämischen Schlaganfall, während 15% bis 20% auf eine hämorrhagische Ursache, also intrazerebrale Blutungen (kurz: ICB) und subarachnoidale Blutungen (kurz: SAB), zurückzuführen sind.¹⁴

In Deutschland geben 2,1% der Frauen und 2,3% der Männer an, in den letzten 12 Monaten einen Schlaganfall erlitten zu haben oder an chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls zu leiden¹⁵. Die Lebenszeitprävalenz in der Gruppe der 40- bis 79-Jährigen liegt für Frauen bei 2,5% und bei 3,3% für Männer, wobei ein starker Anstieg mit zunehmendem Alter zu verzeichnen ist. Zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr haben etwa 6% der Frauen und 8% der Männer mindestens einen Schlaganfall erlitten.¹⁶

An zerebrovaskulären Erkrankungen, von denen der Schlaganfall die häufigste darstellt, verstarben 2015 fast 57.000 Personen in Deutschland. Insgesamt sind jährlich etwa 5% der männlichen und 7% der weiblichen Todesfälle auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung zurückzuführen.¹⁷

Trotz steigender Qualität in der Gesundheitsversorgung und sinkender Mortalität, nimmt die Zahl der ischämischen Schlaganfälle weltweit zu. Dies ist zu einem erheblichen Teil auf das zunehmende Alter sowie das Wachstum der Weltbevölkerung zurückzuführen.¹⁸ Neben dem Verlust an Gesundheit und Lebensqualität für die Betroffenen, verursachen Schlaganfälle erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem eines Landes. In Deutschland werden etwa 2,6% der gesamten Gesundheitsausgaben für die Versorgung von Schlaganfällen aufgewendet¹⁹.

Das Alter stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Schlaganfalls dar. Dies führt zu einem deutlichen Anstieg der Neuerkrankungen ab der siebten Lebensdekade. Aufgrund ihrer höheren durchschnittlichen Lebenserwartung ist dies für Frauen besonders relevant²⁰ und könnte sich durch den fortschreitenden demographischen Wandels noch verschärfen²¹.

1.3 Die Rolle des Geschlechts im ischämischen Schlaganfall

Im Hinblick auf den ischämischen Schlaganfall ist nicht nur der demographische Wandel und die damit verbundene Alterung der Bevölkerung ursächlich für geschlechtsspezifische Unterschiede.

Auch die bereits beschriebenen Differenzen in der Genetik, im Hormonstatus und in den Risikofaktoren können zu Ungleichheiten in der Entstehung, der Symptomatik und der medizinischen Versorgung führen und das Therapieergebnis beeinflussen.²²⁻²⁴

1.3.1 Entstehung und Ursachen

Ein ischämischer Schlaganfall entsteht durch den teilweisen oder vollständigen Verschluss eines hirnversorgenden Gefäßes. Dabei lassen sich kardioembolische, makro- und mikroangiopathische Infarkte sowie Gefäßverschlüsse anderer Ursachen, wie z.B. Dissektionen oder Vaskulitiden, unterscheiden²⁵. Während kardioembolische Infarkte vor allem auf Herzrhythmus- und Wandbewegungsstörungen zurückgeführt werden können, die häufig auf kardialen Komorbiditäten basieren, beruhen makro- und mikroangiopathische Gefäßverschlüsse vor allem auf der Entstehung einer Atherosklerose und den entsprechenden Risikofaktoren dafür^{25,26}. Frauen und Männer sind in unterschiedlicher Weise und Häufigkeit von diesen Risikofaktoren und Vorerkrankungen betroffen.

Von Vorhofflimmern, der häufigsten Herzrhythmusstörung²⁷, sind weltweit mehr Männer als Frauen betroffen²⁸. Gleichzeitig gibt es Hinweise dafür, dass Frauen, die an Vorhofflimmern leiden, einem höheren Risiko für die Entstehung eines Schlaganfalls ausgesetzt sind²⁹. Doch auch andere kardiale Vorerkrankungen können die Entwicklung eines Schlaganfalls begünstigen. So können beispielsweise Herzinfarkte und koronare Herzkrankheiten (kurz: KHK) zur Entstehung von Wandbewegungsstörungen, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern beitragen^{30, 31} und damit das Schlaganfallrisiko steigern.

Neben kardialen können auch zerebrovaskuläre Vorerkrankungen das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls erhöhen. So ist das Schlaganfallrisiko nach einer transitorischen ischämischen Attacke (kurz: TIA) deutlich erhöht³², aber auch Schlaganfälle in der medizinischen Vorgeschichte eines Patienten stehen mit dem wiederholten Auftreten im Zusammenhang³³.

Arterielle Hypertonie, eine der Hauptursachen für die Entstehung mikroangiopathischer Schlaganfälle³⁴, betrifft Männer insgesamt häufiger als Frauen³⁵, wobei sich dieser Trend mit zunehmendem Alter möglicherweise umkehrt³⁶. Die Existenz geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Prävalenz von Hyperlipidämien und Diabetes mellitus ist umstritten. Während in Deutschland mehr Frauen als Männer im Alter zwischen 18 und 80 Jahren von diesen Stoffwechselerkrankungen betroffen waren³⁷, zeigte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 mit über 670.000 Patienten, dass Frauen unter Schlaganfallpatienten signifikant seltener an einer Hyperlipidämie oder einem Diabetes mellitus litten³⁸.

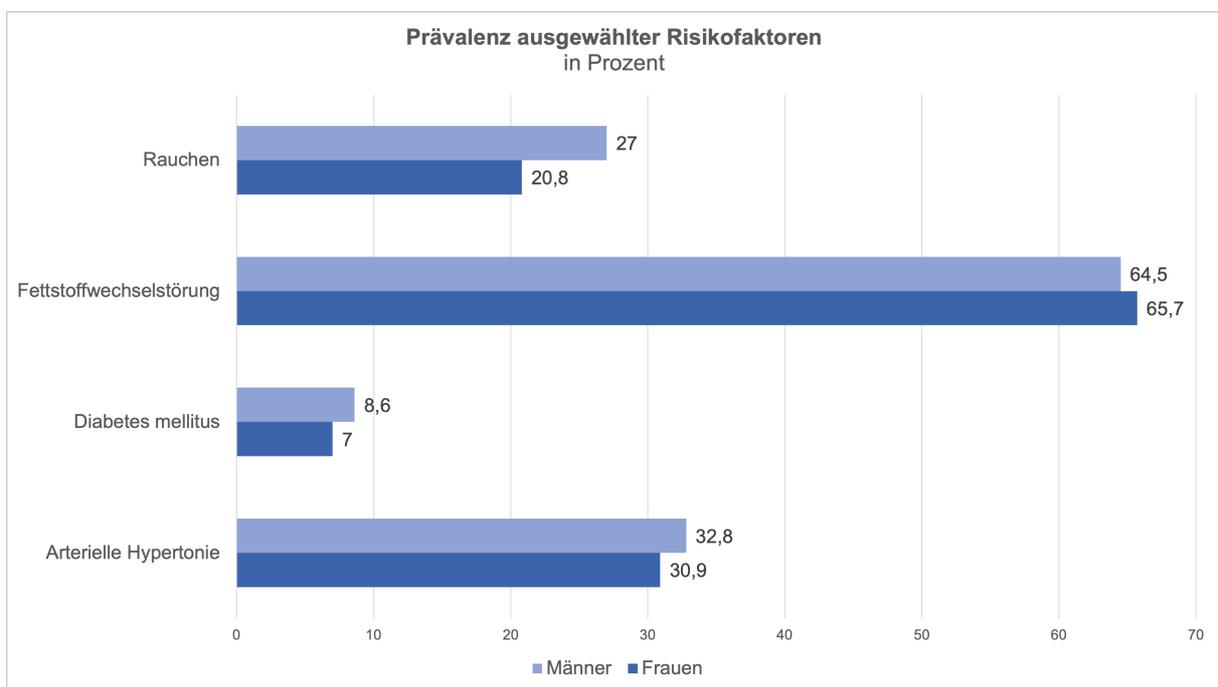


Abb. 4: Prävalenz ausgewählter Risikofaktoren für Erwachsene in Deutschland in Prozent (Quelle: Rauchen³⁹, arterielle Hypertonie⁴⁰ und Diabetes mellitus⁴¹ für 2014-2015 (GEDA 2014/2015-EHIS); Fettstoffwechselstörung³⁷ für 2008-2011 (DEGS1 2008-2011))

Neben diesen metabolischen Erkrankungen erhöht auch Nikotinkonsum das Risiko für die Entstehung von Schlaganfällen erheblich⁴². Trotz insgesamt rückläufiger Zahlen rauchen in Deutschland immer noch ein Viertel der Männer und ein Fünftel der Frauen³⁹.

Darüber hinaus existieren auch Faktoren, die nur das weibliche Geschlecht betreffen. Das Risiko für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls steigt durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, eine späte Menarche und eine frühe Menopause,

sowie während einer Schwangerschaft und durch die Anwendung einer Hormonersatztherapie.⁴³

1.3.2 Symptomatik, Therapie und Outcome

Zu den typischen Symptomen eines Schlaganfalls zählen, in Abhängigkeit vom Ort der Läsion, faziale Lähmungen, Hemiparesen und -hypästhesien, Dysarthrien und Aphasien, Gesichtsfeldeinschränkungen sowie koordinative Beeinträchtigungen. Das rechtzeitige Erkennen der Symptome und eine unverzügliche bildgebende Diagnostik sind für die Einleitung einer angemessenen Therapie unerlässlich.¹⁴ Immer wieder gelangen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass Frauen häufiger als Männer atypische Symptome aufweisen, wodurch die korrekte Diagnosestellung für medizinisches Personal erschwert wird^{44, 45}. Beispielhaft können hier Bewusstseinsstörungen, eine generalisierte Schwäche oder Inkontinenz genannt werden. Eine verspätete Diagnose steht wiederum im Verdacht, die nachfolgenden therapeutischen Schritte zu verzögern. Erschwerend kommt hinzu, dass Frauen möglicherweise seltener als Männer eine kausale Therapie in Form einer venösen Thrombolyse erhalten⁴⁶. Die Gründe für dieses Missverhältnis sind nicht vollständig geklärt, jedoch wird vermutet, dass neben einer höheren Anzahl von Vorerkrankungen und einem höheren Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls, auch die Präsentation mit atypischen Symptomen einen Einfluss haben könnte²³.

Zusätzlich kann bei Verschlüssen großer Gefäße im vorderen Kreislauf sowie bei proximalen Verschlüssen der Hirnbasisarterien eine mechanische endovaskuläre Thrombektomie durchgeführt werden. Während die lytische Therapie innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach Symptombeginn erfolgen muss, ist die Thrombektomie innerhalb eines Zeitfenster von 6 Stunden möglich.¹⁴ Auch bezüglich dieser Behandlungsform ist nicht abschließend geklärt, ob geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen. Dies ist unter anderem auf die schlechte Datenlage zur Prävalenz von Verschlüssen großer Gefäße und zu der Verteilung zwischen den Geschlechtern zurückzuführen.²⁴

Unabhängig von möglichen geschlechtsspezifischen Unterschieden im Hinblick auf Vorerkrankungen, Risikofaktoren, Symptomatik und therapeutischen Maßnahmen, gibt es Hinweise darauf, dass weibliche Patienten tendenziell schwerere Schlaganfälle erleiden als männliche⁴⁷. Allerdings sollte der Einfluss des prämorbidem Funktionsniveaus, möglicher Komorbiditäten und der sozialen Situation des Betroffenen berücksichtigt werden.

Betrachtet man die funktionellen Ergebnisse, so verursachten neurologische Erkrankungen im Jahr 2015 mehr als 10% aller *Disability Adjusted Life Years* (kurz: DALYs) und fast 17% aller krankheitsbedingten Todesfälle. Etwa die Hälfte aller DALYs und etwa zwei Drittel der Todesfälle waren auf Schlaganfälle zurückzuführen.⁴⁸ Inwieweit geschlechtsspezifische Unterschiede in der langfristigen Beeinträchtigung sowie in der Lebensqualität nach einem Schlaganfall bestehen, ist umstritten und aufgrund einer Vielzahl möglicher Störfaktoren schwer zu erfassen.

Das weibliche Geschlecht könnte ein wichtiger Prädiktor für Behinderung und Unterstützungsbedarf in Folge eines Schlaganfalls sein⁴⁹. Es gibt Hinweise darauf, dass Frauen stärker als Männer in der eigenen Aktivität und dem alltäglichen Leben eingeschränkt sind, sowie eine geringere Lebensqualität als auch eine höhere Rate an Depressionen nach der Erkrankung aufweisen^{50, 51}.

1.4 Fragestellung

Schlaganfälle sind eine Belastung für das Gesundheitssystem, für die Gesellschaft und insbesondere für die Betroffenen und ihr soziales Umfeld. Während die Sterblichkeit aufgrund dieser Erkrankung in den letzten Jahren rückläufig war⁵², wird die Zahl der von einem ischämischen Schlaganfall betroffenen Personen in den nächsten Jahren weiter steigen¹⁸. Vor allem Frauen, die eine höhere Lebenserwartung als Männer aufweisen, könnten zukünftig verstärkt mit den Folgen konfrontiert werden²⁰. Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Entstehung, der Symptomatik, der Diagnostik, der Therapie und der Ergebnisse der Behandlung sind Gegenstand der Forschung. Der Gesundheitszustand und die Lebenssituation des Patienten, aber auch die Prävalenz typischer Risikofaktoren und bestimmter Vorerkrankungen stehen im Verdacht, die Entstehung sowie den Verlauf des ischämischen Schlaganfalls maßgeblich zu beeinflussen.^{50, 53}

Ziel dieser Arbeit ist es daher, mithilfe der *Mannheimer Schlaganfalldatenbank* Risikofaktoren, Vorerkrankungen, das prämorbid Funktionsniveau, die soziale Situation der Betroffenen und den Schweregrad des Schlaganfalls zwischen Männern und Frauen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede zu vergleichen.

Für diese Arbeit ergeben sich daher folgende Fragestellungen:

1. Unterscheiden sich männliche und weibliche Schlaganfallpatienten über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer vaskulären Risikofaktoren?
2. Unterscheiden sich männliche und weibliche Schlaganfallpatienten über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer zerebrovaskulären und kardialen Vorerkrankungen?
3. Unterscheiden sich männliche und weibliche Schlaganfallpatienten über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihres prämorbid Funktionsniveaus?
4. Unterscheiden sich männliche und weibliche Schlaganfallpatienten über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer sozialen Situation vor Eintritt des Schlaganfalls?
5. Unterscheiden sich männliche und weibliche Schlaganfallpatienten über ihre Lebensspanne hinsichtlich des Schweregrads des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus?

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Die Mannheimer Schlaganfalldatenbank

Die *Mannheimer Schlaganfalldatenbank* wurde im Jahr 2004 von der Neurologischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim eingeführt. Sie wurde als Microsoft Access Datenbankmanagementsystem eingerichtet und enthielt zum Zeitpunkt der Abfrage detaillierte Informationen zu über 16.500 Schlaganfallpatienten, die sich im Zeitraum von 2004 bis 2021 in stationärer Behandlung befanden. Die Einzelheiten werden im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes kontinuierlich erfasst und in die Datenbank eingepflegt.

Abb. 5: Benutzeroberfläche des Microsoft Access Datenbankmanagementsystems zur Dokumentation der Schlaganfallpatienten (Screenshot vom 11.11.2021)

Jeder Datensatz umfasst über 100 verschiedene Variablen. Dazu gehören unter anderem demographische Informationen, die Anamnese inklusive vaskulärer Risikofaktoren und Vorerkrankungen, Details zur sozialen Situation, Aufnahme und Versorgung des Patienten, funktionelle Scores, Informationen zur Diagnose und Therapie, Klassifikation, Ätiologie und Zeitverlauf des Schlaganfalls sowie die Ergebnisse der Bildgebung.

Die Genehmigung zur kontinuierlichen Auswertung der Daten aus der Mannheimer Schlaganfalldatenbank erfolgte 2013 durch die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg mit dem Aktenzeichen 2013-813R-MA.

2.2 Betrachtete Variablen

Aus den Variablen, die die Patientendatenbank enthält, wurden die folgenden zur Beantwortung der Fragestellungen herangezogen:

- Vaskuläre Risikofaktoren:
 - Arterielle Hypertonie (ja/nein)
 - Diabetes mellitus Typ 2 (ja/nein)
 - Hyperlipidämie (ja/nein)
 - Nikotinkonsum (ja/nein)
- Vorerkrankungen:
 - Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen:
 - TIA (ja/nein)
 - Schlaganfall (ja/nein)
 - ICB (ja/nein)
 - Kardiale Vorerkrankungen:
 - Herzinfarkt (ja/nein)
 - VHF (ja/nein)
 - PFO (ja/nein)
 - KHK (ja/nein)
- Funktionelle Scores:
 - Modified Rankin Scale (kurz: mRS) (0-6)
 - National Institutes of Health Stroke Scale (kurz: NIHSS) (0-42)
- Soziale Situation:
 - Wohnsituation (alleine/nicht alleine)
 - Versorgungssituation (unabhängig zu Hause/pflegebedürftig)

2.2.1 Vaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Vaskuläre Risikofaktoren:

Die vaskulären Risikofaktoren wurden zur Beantwortung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Prävalenz und der Entwicklung über die Lebenszeit ausgewertet. Es handelt sich um nominalskalierte binäre Merkmale. Die möglichen Ausprägungen entsprechen dem Vorhandensein oder dem Fehlen des vaskulären Risikofaktors.

Vorerkrankungen:

Diese Variablen beinhalten Informationen zum Vorhandensein oder Fehlen der Erkrankung und dessen Ausprägung. Sie liegen ebenfalls als nominalskalierte binäre Merkmale vor. Sie dienen der Beantwortung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden hinsichtlich neurologischer und internistischer Vorerkrankungen und der Entwicklung über die Lebenszeit.

2.2.2 Funktionelle Scores

Prämorbid funktionelles Niveau mittels mRS:

Das prämorbid funktionelle Niveau wird mittels der *Modified Rankin Scale* (kurz: mRS) bei Aufnahme gemessen.

Die mRS wurde 1957 von Dr. John Rankin eingeführt und in den 1980er Jahren angepasst. In dieser Form wird der Score noch heute verwendet⁵⁴. Er dient der Bewertung neurologischer Beeinträchtigungen bei Schlaganfällen und ist heutzutage einer der am häufigsten verwendeten Scores zur Bewertung des Funktionsniveaus und der medizinischen Qualitätssicherung⁵⁵. Die Skala reicht von 0 bis 6 Punkten, wobei 0 Punkte einer Symptommfreiheit und 6 Punkte dem Tod im Rahmen des Schlaganfalls entsprechen.

Tab. 1: Funktionsniveau in Abhängigkeit der erreichten Punktzahl nach der Modified Rankin Scale

Erreichter Punktwert	Funktionsniveau
0 Punkte	Keine Symptome
1 Punkt	Keine relevante Beeinträchtigung; keine Hilfe bei Alltagsaktivitäten notwendig
2 Punkte	Leichte Beeinträchtigung; im Alltag eingeschränkt, kann sich ohne Hilfe versorgen
3 Punkte	Mittelschwere Beeinträchtigung; benötigt Hilfe im Alltag, kann ohne Hilfe gehen
4 Punkte	Höhergradige Beeinträchtigung; benötigt Hilfe bei Körperpflege und beim Gehen
5 Punkte	Schwere Behinderung; Bettlägerigkeit und Inkontinenz, ständige Pflege notwendig
6 Punkte	Tod in Folge des Schlaganfalls

Es handelt sich um ein ordinalskaliertes Merkmal. Um zusätzliche Auswertungen zu ermöglichen, wurde der Score außerdem in ein nominalskaliertes Merkmal überführt. Dieses besitzt die möglichen Ausprägungen eines *unauffälligen Funktionsniveaus* ($mRS \leq 1$) und eines *auffälligen Funktionsniveaus* ($mRS > 1$). Der mRS dient der Beantwortung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden im prämorbidem Funktionsniveau.

Schwere des Schlaganfalls mittels NIHSS:

Der *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) existiert seit 1989 und dient der Erfassung des Schweregrades eines Schlaganfalls⁵⁶.

Die ursprüngliche Variante erfasste 15 Items⁵⁷, mittlerweile existieren überarbeitete Ausführungen mit weniger Kategorien⁵⁶.

Es können maximal 42 Punkte erzielt werden. Bewertet werden die Vigilanz, die Orientierung, das Befolgen von einfachen Aufforderungen, die Okulomotorik, Einschränkungen des Gesichtsfelds, eine Fazialisparese, die Arm- und Beinmotorik, Ataxien, Sensibilitätsstörungen, Aphasien und Dysarthrien sowie das Vorhandensein eines Neglects.

Tab. 2: Schwere des Schlaganfalls in Abhängigkeit der erreichten Punktzahl nach National Institutes of Health Stroke Scale

Erreichter Punktwert	Schwere des Schlaganfalls
1 bis 4 Punkte	Leichter Schlaganfall
5 bis 15 Punkte	Moderater Schlaganfall
16 bis 20 Punkte	Moderater bis schwerer Schlaganfall
21 bis 42 Punkte	Schwerer Schlaganfall

Die Anwendung des NIHSS zur Erfassung des Schweregrades wird von den Leitlinien zur Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen empfohlen⁵⁸. Der funktionelle Score wird auch in Mannheim bei Aufnahme des Patienten genutzt. Die Punktzahl wird dokumentiert und alle 8 Stunden überprüft und aktualisiert. In der Datenbank liegen die Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme, 24 Stunden nach Symptombeginn und bei Entlassung vor. Für diese Analyse wurde nur der Wert bei Aufnahme berücksichtigt. Der NIHSS ist ein ordinalskaliertes Merkmal. Zu weiteren Auswertungen wurde er zusätzlich in ein nominalskaliertes Merkmal überführt. Die möglichen Ausprägungen

entsprechen einem *leichten bis moderaten Schlaganfall* (NIHSS < 16) und einem *moderaten bis schweren Schlaganfall* (NIHSS ≥ 16).

Der NIHSS dient der Beantwortung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Schwere des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus.

2.2.3 Soziale Situation

Die soziale Situation des Patienten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls wird mittels der Variablen *Wohnsituation* und *Versorgungssituation* beschrieben.

Die nominale Variable *Wohnsituation* hat die binäre Ausprägung *allein* oder *nicht allein*, wobei sich *nicht allein* aus den Möglichkeiten des Zusammenlebens mit einem Partner, mit der Familie, innerhalb einer Pflegeeinrichtung oder sonstigen Möglichkeiten des Zusammenlebens zusammensetzt.

Die nominale Variable *Versorgungssituation* setzt sich aus den Ausprägungen *unabhängig zu Hause* und *pflegebedürftig* zusammen.

Die soziale Situation des Patienten wird bei Aufnahme und im Verlauf des Aufenthaltes erfasst. Die beiden Variablen dienen der Beantwortung der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden in der sozialen Situation des Patienten beim Auftreten des Schlaganfalls.

2.3 Fallauswahl zur statistischen Analyse

Eine stichwortbasierte Abfrage am 24.02.2021 für den Zeitraum von 2004 bis 2021, die alle Fälle, deren Wortlaut im Diagnosefeld ein zerebrovaskuläres Ereignis suggerierte, erfasst, ergab 16.787 Datensätze.

Alle Fälle wurden auf Vollständigkeit hinsichtlich der Dokumentation der aufgeführten Variablen überprüft. Wurden weder vaskuläre Risikofaktoren noch Vorerkrankungen oder die soziale Situation des Patienten dokumentiert, wurden die Datensätze nicht weiter berücksichtigt. Des Weiteren wurden alle Fälle, die mittels ICD-10 als *Subarachnoidalblutung* (I60), *intrazerebrale Blutung* (I61) oder *sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutung* (I62) kodiert wurden, sowie alle Fälle, die *Stroke Mimics* entsprachen oder bei denen eine abschließende Diagnose nicht mit letzter Sicherheit gestellt werden konnte, ausgeschlossen. Nur ischämische Schlaganfälle wurden in der weiteren Analyse berücksichtigt.

Tab. 3: Übersicht der Stichwörter zur Freitextabfrage am 24.02.2021

Schlaganfall	Ischämie
Infarkt	Transiente
TIA	Basilaris
Media	Thrombose
PCA / ACP	MCA / ACM
ACA	PICA
AICA	SCA
Apoplex	Stroke
Visus	ZAV
Zentralarterien	Syndrom

Mithilfe der Fallnummern wurden alle Duplikate aus der Datenbank entfernt. Anschließend erfolgte eine Aufteilung der übrigen Datensätze anhand der Kodierung mittels ICD-10. Alle Fälle, die als *Hirninfarkt (I63)* oder als *Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet (I64)* kodiert wurden, wurden für die weitere statistische Auswertung berücksichtigt. Fälle, in denen eine andere Diagnose dokumentiert war, wurden auf einen Ischämienachweis in der Bildgebung überprüft. Konnte dieser nicht sicher erbracht werden, wurden die Datensätze nicht weiter berücksichtigt.

Nach Abschluss dieses Vorgehens blieben 11.003 Fälle für die weitere Auswertung.

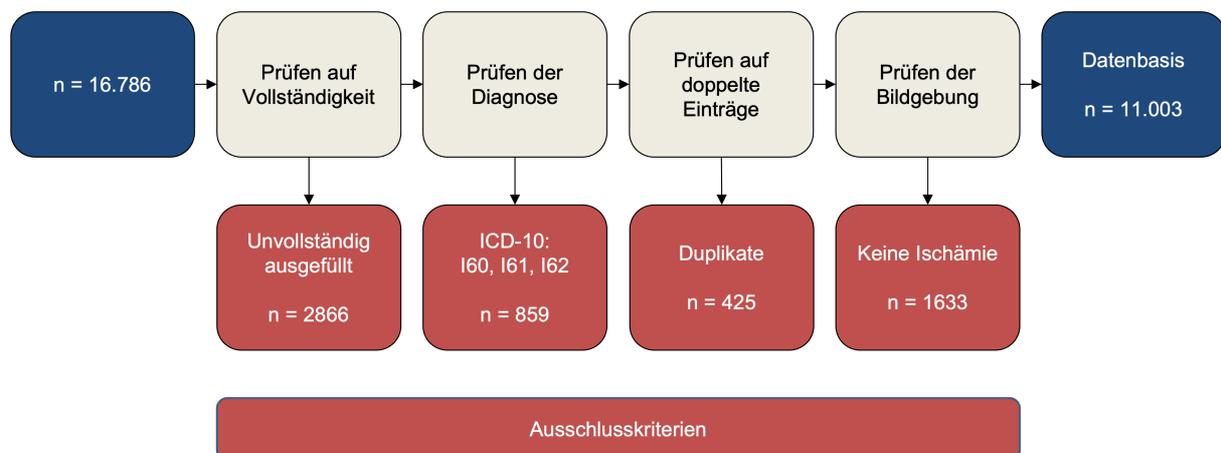


Abb. 6: Schematische Darstellung des Vorgehens zur Gewinnung der Datenbasis

2.4 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 27.0).

Um eine Analyse der Daten über die Lebensspanne durchführen zu können, wurde das Patientenkollektiv in folgende Altersgruppen unterteilt:

- Alter \leq 30 Jahre
- Alter $>$ 30 Jahre und \leq 50 Jahre
- Alter $>$ 50 Jahre und \leq 70 Jahre
- Alter $>$ 70 Jahre und \leq 90 Jahre
- Alter $>$ 90 Jahre

Für die Auswertung möglicher geschlechtsspezifischer Unterschiede innerhalb der nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für die vergleichende Analyse der ordinalskalierten Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um die individuelle Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Variable bei Eintritt des Schlaganfalls zu vergleichen, wurde, falls möglich, die Odds Ratio (kurz: OR) bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Das Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv, das zur Beantwortung der Fragen nach geschlechtsspezifischen Unterschieden herangezogen wurde, bestand aus 11.003 Patienten (4857 Frauen (44,14%); 6146 Männer (55,86%)), die sich im Zeitraum von 2004 bis 2021 in stationärer Behandlung an der Universitätsmedizin Mannheim befanden. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei $71,60 \pm 13,3$ Jahren, wobei Männer mit 69,36 Jahren im Durchschnitt jünger waren als Frauen mit 74,53 Jahren. Die Altersspanne reichte von 10 bis 105 Jahre.

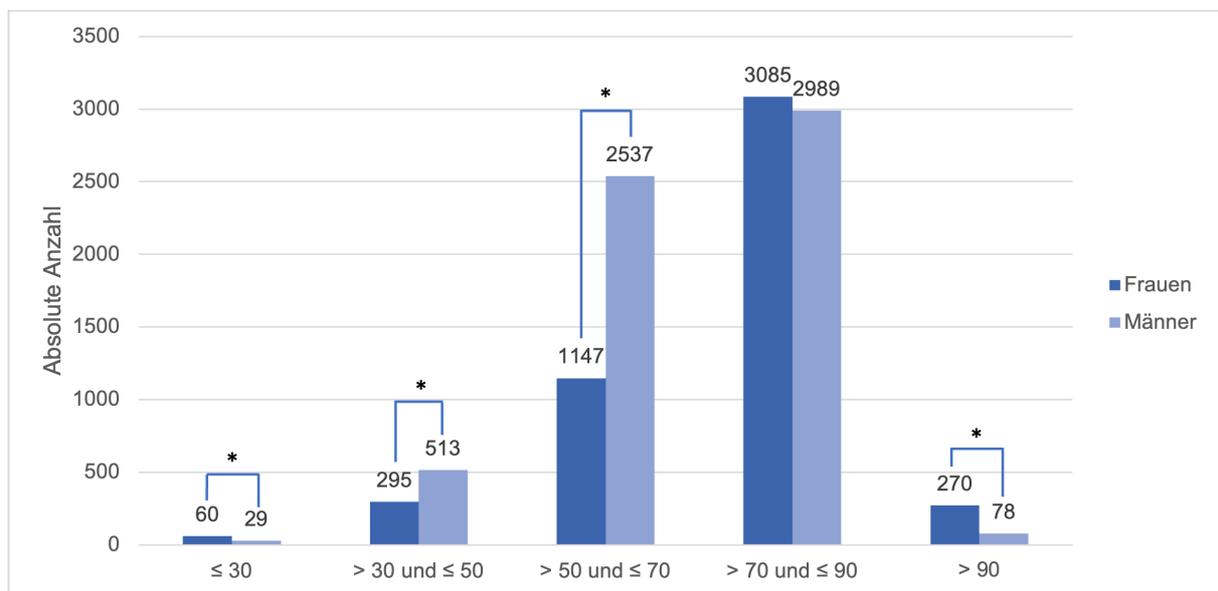


Abb. 7: Absolute Anzahl erkrankter Personen pro Altersgruppe getrennt nach Geschlechtern

Vor dem 30. Lebensjahr erlitten mehr Frauen als Männer einen Schlaganfall ($\chi^2 = 10,80$, $p = 0,001$). In den Gruppen der 31- bis 50-Jährigen und der 51- bis 70-Jährigen waren signifikant mehr Männer betroffen (> 30 und ≤ 50 : $\chi^2 = 58,82$, $p < 0,001$; > 50 und ≤ 70 : $\chi^2 = 524,46$, $p < 0,001$). Ab dem 71. Lebensjahr fielen schließlich wieder mehr Frauen einem Schlaganfall zum Opfer, wobei ein signifikanter Unterschied in der absoluten Anzahl zwischen den Geschlechtern nur in der Gruppe der Patienten über 90 Jahren festgestellt werden konnte ($\chi^2 = 105,93$, $p < 0,001$). Insgesamt stieg die absolute Anzahl der betroffenen Personen bis zur Altersgruppe der 71- bis 90-Jährigen, um dann in der Gruppe der Patienten über 90 Jahren stark abzufallen.

Während der stärkste Anstieg der Schlaganfallhäufigkeit in der Gruppe der Männer zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr verzeichnet werden konnte, fand sich dieser bei Frauen zwischen dem 71. und 90 Lebensjahr.

3.2 Vaskuläre Risikofaktoren

Insgesamt war bei 89,65% der Patienten (n = 9864) mindestens ein vaskulärer Risikofaktor dokumentiert. 89,47% der Männer (n = 5499) und 95,43% der Frauen (n = 4365) waren entsprechend vorbelastet. Mit dem Alter nahm der Anteil der betroffenen Personen deutlich zu. So konnte in der Gruppe der unter 31-Jährigen bei 48,3% der Männer (n = 14) und bei 35% der Frauen (n = 21) mindestens einer der vaskulären Risikofaktoren Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie oder Nikotinkonsum festgestellt werden. Unter den 31- bis 50-Jährigen war bei 76,4% der Männer (n = 392) und bei 70,2% der Frauen (n = 207) mindestens ein vaskulärer Risikofaktor bekannt. In der Gruppe der 51- bis 70-Jährigen waren bereits 90,2% der Männer (n = 2289) und 90,8% der Frauen (n = 1041), unter den 71- bis 90-Jährigen 91,5% der Männer (n = 2736) und 92,4% der Frauen (n = 2852) von vaskulären Risikofaktoren betroffen. Bei den über 90-jährigen fand sich eine Vorbelastung bei 87,2% der Männer (n = 68) und bei 90,4% der Frauen (n = 244). In keiner Altersgruppe konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit festgestellt werden.

Tab. 4: Anteil der Personen mit vaskulären Risikofaktoren, unterteilt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	Vaskuläre Risikofaktoren n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	14 (48,3)	,229	,577 (.234-1,421)
	w	21 (35,0)		
> 30 und ≤ 50	m	392 (76,4)	,051	,726 (.526-1,002)
	w	207 (70,2)		
> 50 und ≤ 70	m	2289 (90,2)	,611	1,064 (.838-1,351)
	w	1041 (90,8)		
> 70 und ≤ 90	m	2736 (91,5)	,190	1,132 (.940-1,363)
	w	2852 (92,4)		
> 90	m	68 (87,2)	,415	1,380 (.634-3,002)
	w	244 (90,4)		

3.2.1 Arterielle Hypertonie

Innerhalb der Patientenkohorte war bei 80,06% der Patienten (n = 8809) eine arterielle Hypertonie bekannt. Betroffen waren 78,34% der Männer (n = 4815) und 82,23% der Frauen (n = 3994). Mit Zunahme des Alters zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Prävalenz. So waren in der Gruppe der über 90-Jährigen 87,2% der Männer (n = 68) und 87,8% der Frauen (n = 237) an einer Hypertonie erkrankt. In der jüngsten Altersgruppe waren 10,3% der männlichen (n = 3) und 5% der weiblichen Patienten (n = 3) betroffen. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit fand sich in der Altersgruppe von 71 bis 90 Jahren ($p = 0,001$). Hier konnte eine Hypertonie bei 86% der Männer (n = 2570) und bei 88,8% der Frauen (n = 2741) festgestellt werden. Frauen hatten im Vergleich zu Männern eine um den Faktor 1,3 erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (OR = 1,299; 95%-KI: 1,115-1,513).

3.2.2 Diabetes mellitus Typ 2

29,6% der Patienten (n = 3257) waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls an Diabetes erkrankt. Dabei waren insgesamt 30,54% der Männer (n = 1877) und 28,41% der Frauen (n = 1380) betroffen. Auch hier zeigte sich ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter. Während in der jüngsten Altersgruppe nur eine Frau an Diabetes erkrankt war, war zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr bei 34,23% der Männer (n = 1021) und 31,5% der Frauen (n = 971) die Vorerkrankung dokumentiert. Hier fand sich auch der einzige signifikante Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,026$). Frauen dieser Altersgruppe hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Diabetes zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (OR = 0,885; 95%-KI: 0,795-0,986). Ab dem 91. Lebensjahr ließ sich ein Rückgang der Prävalenz beobachten. Es waren noch 21,8% der Männer (n = 17) und 20,7% der Frauen (n = 56) betroffen.

3.2.3 Hyperlipidämie

Etwa jeder dritte Patient der Kohorte litt zum Zeitpunkt des Schlaganfalls an einer Hyperlipidämie (33,69%; n = 3707). Dieser vaskuläre Risikofaktor fand sich bei 35,19% der Männer (n = 2163) und bei 31,79% der Frauen (n = 1544). Bis in die Gruppe der 51- bis 70-Jährigen konnte ein Anstieg der Prävalenz beobachtet werden. Hier waren

36,7% der Männer (n = 931) und 37,2% der Frauen (n = 427) betroffen. Im höheren Alter nahm der Anteil der Personen, bei denen eine Hyperlipidämie vorlag, wieder ab. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit fanden sich in den Altersgruppen 31 bis 50 Jahre ($p < 0,001$; Männer: 29,2% (n = 159); Frauen: 16,9% (n = 50)) und 71 bis 90 Jahre ($p = 0,016$; Männer: 35,5% (n = 1060); Frauen: 32,5% (n = 1004)). In beiden Gruppen hatten Frauen eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Hyperlipidämie zum Zeitpunkt des Schlaganfalls (> 30 und ≤ 50 : OR = 0,494; 95%-KI: 0,345-0,707; > 50 und ≤ 70 : OR = 0,878; 95%-KI: 0,789-0,976).

3.2.4 Nikotinkonsum

Innerhalb der Kohorte gaben 16,68% der Patienten (n = 1834) an, regelmäßig zu rauchen. Unter den Männern waren durchschnittlich 20,58% (n = 1265), unter den Frauen 12,27% (n = 596) Raucher. Der höchste Anteil rauchender Personen konnte in der Gruppe der 31- bis 50-Jährigen beobachtet werden. Hier gaben 43,9% der Männer (n = 225) und 40,3% der Frauen (n = 119) an, regelmäßig zur Zigarette zu greifen. Zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der zu erwartenden Häufigkeit beobachtet werden ($p = 0,001$). Dabei war es für Frauen weniger wahrscheinlich, zum Zeitpunkt des Schlaganfalls Raucher zu sein (OR = 0,776; 95%-KI: 0,664-0,908). Auch in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen wurde ein signifikanter Unterschied bezüglich der zu erwartenden Häufigkeit festgestellt. Auch hier ergab sich für Frauen eine geringere Wahrscheinlichkeit zu rauchen (OR = 0,510; 95%-KI: 0,410-0,635).

Tab. 5: Anteil der Personen mit entsprechendem vaskulärem Risikofaktor, getrennt nach Alter und Geschlecht

Risikofaktor	Alter	Geschlecht	Anteil n (%)	p	OR (KI)
Arterielle Hypertonie	≤ 30	m	3 (10,3)	,346	,456 (.086-2.414)
		w	3 (5,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	229 (44,6)	,141	,804 (.601-1,076)
		w	116 (39,3)		
	> 50 und ≤ 70	m	1945 (76,7)	,303	1,092 (.924-1,291)
		w	897 (78,2)		
	> 70 und ≤ 90	m	2570 (86,0)	,001	1,299 (1,115-1,513)
		w	2741 (88,8)		
	> 90	m	68 (87,2)	,888	1,056 (.495-2,252)
		w	237 (87,8)		
Diabetes mellitus	≤ 30	m	0 (0,0)	,484	-
		w	1 (1,7)		
	> 30 und ≤ 50	m	73 (14,2)	,096	,682 (.434-1,072)
		w	30 (10,2)		
	> 50 und ≤ 70	m	766 (30,2)	,192	,902 (.773-1,053)
		w	322 (28,1)		
	> 70 und ≤ 90	m	1021 (34,2)	,026	,855 (.795-.986)
		w	971 (31,5)		
	> 90	m	17 (21,8)	,840	,939 (.509-1,733)
		w	56 (16,1)		
Hyperlipidämie	≤ 30	m	4 (13,8)	,271	,446 (.103-1,930)
		w	4 (6,7)		
	> 30 und ≤ 50	m	150 (29,2)	< ,001	,494 (.345-.707)
		w	50 (16,9)		
	> 50 und ≤ 70	m	931 (36,7)	,757	1,023 (.885-1,182)
		w	427 (37,2)		
	> 70 und ≤ 90	m	1060 (35,5)	,016	,878 (.789-.976)
		w	1004 (32,5)		
	> 90	m	18 (23,1)	,818	,932 (.511-1,699)
		w	59 (21,9)		
Nikotinkonsum	≤ 30	m	10 (34,5)	,669	,814 (.317-2,093)
		w	18 (30,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	225 (43,9)	,330	,865 (.647-1,157)
		w	1119 (40,3)		
	> 50 und ≤ 70	m	790 (31,1)	,001	,776 (.664-.908)
		w	298 (26,0)		
	> 70 und ≤ 90	m	239 (8,0)	< ,001	,510 (.410-.635)
		w	131 (4,2)		
	> 90	m	1 (1,3)	,901	,865 (.089-8,436)
		w	3 (1,1)		

3.3 Vorerkrankungen

3.3.1 Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen

Insgesamt konnte bei 22,14% der Patienten mindestens eine der zerebrovaskulären Vorerkrankungen TIA, ischämischer Schlaganfall oder ICB nachgewiesen werden. Männer waren durchschnittlich zu 22,39% (n = 1376) und Frauen zu 21,82% (n = 1060) betroffen. Über die Lebensspanne ließen sich nur geringe Veränderungen beobachten. Es konnte jedoch ein Anstieg zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr hinsichtlich der Prävalenz festgestellt werden. Ausschließlich in der Altersgruppe der 71- bis 90-Jährigen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. Hier wiesen 27,7% der Männer (n = 828) und 24% der Frauen (n = 739) eine zerebrovaskuläre Vorerkrankung auf. Bei Frauen dieser Altersgruppe fand sich eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein einer Erkrankung aus dem zerebrovaskulären Formenkreis (OR = 0,822; 95%-KI: 0,733-0,922).

Tab. 6: Anteil der Personen mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen, getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	Vorerkrankungen n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	1 (3,4)	,389	2,545 (,284-22,852)
	w	5 (8,3)		
> 30 und ≤ 50	m	50 (9,7)	,662	,895 (,544-1,471)
	w	26 (8,8)		
> 50 und ≤ 70	m	482 (19,0)	,848	1,018 (,852-1,215)
	w	221 (19,3)		
> 70 und ≤ 90	m	828 (27,7)	,001	,822 (,733-,922)
	w	739 (24,0)		
> 90	m	15 (19,2)	,250	1,442 (,771-2,696)
	w	69 (25,6)		

3.3.1.1 Transitorische ischämische Attacke

2,34% der Patienten (n = 258) innerhalb der Kohorte wiesen eine TIA in ihrer Vorgeschichte auf. 2,51% der Männer (n = 154) und 2,14% der Frauen (n = 104) waren betroffen. Über die Lebensspanne veränderte sich der Anteil der Patientin mit einer TIA nur geringfügig. Es konnte in keiner Altersgruppe ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit beobachtet werden.

3.3.1.2 Schlaganfall

Bei 19,52% der Patienten (n = 2148) konnte ein Schlaganfall in der Vorgeschichte festgestellt werden. Bei 19,57% der Männer (n = 1203) und 19,46% der Frauen (n = 945) war eine entsprechende Erkrankung dokumentiert. Ausschließlich in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit zwischen den Geschlechtern beobachtet werden (p = 0,007). Frauen hatten innerhalb der Altersgruppe eine knapp 15% geringere Wahrscheinlichkeit als Männer, einen Schlaganfall in der Vorgeschichte aufzuweisen (OR = 0,847; 95%-KI: 0,751-0,955).

Tab. 7: Anteil der Personen mit zerebrovaskulären Vorerkrankungen, getrennt nach Alter und Geschlecht

Risikofaktor	Alter	Geschlecht	Anteil n (%)	p	OR (KI)
Transitorische ischämische Attacke	≤ 30	m	0 (0,0)	,320	-
		w	2 (3,3)		
	> 30 und ≤ 50	m	5 (1,0)	,373	1,752 (,503-6,102)
		w	5 (1,7)		
	> 50 und ≤ 70	m	56 (2,2)	,359	,786 (,470-1,316)
		w	20 (1,7)		
	> 70 und ≤ 90	m	92 (3,1)	,088	,763 (,559-1,042)
		w	73 (2,4)		
	> 90	m	1 (1,3)	,896	1,158 (,128-10,512)
		w	4 (1,5)		
Schlaganfall	≤ 30	m	1 (3,4)	,537	2,000 (,213-18,745)
		w	4 (6,7)		
	> 30 und ≤ 50	m	45 (8,8)	,316	,756 (,438-1,308)
		w	20 (6,8)		
	> 50 und ≤ 70	m	418 (16,5)	,554	1,058 (,879-1,273)
		w	198 (17,3)		
	> 70 und ≤ 90	m	725 (24,3)	,007	,847 (,751-,955)
		w	658 (21,3)		
	> 90	m	14 (17,9)	,255	1,449 (,763-2,755)
		w	65 (24,1)		
Intrazerebrale Blutung	≤ 30	m	0 (0,0)	-	-
		w	0 (0,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	3 (0,6)	,491	1,747 (,350-8,709)
		w	3 (1,0)		
	> 50 und ≤ 70	m	32 (1,3)	,578	,828 (,425-1,613)
		w	12 (1,0)		
	> 70 und ≤ 90	m	60 (2,0)	,219	,788 (,538-1,153)
		w	49 (1,6)		
	> 90	m	0 (0,0)	,446	-
		w	2 (0,7)		

3.3.1.3 Intrazerebrale Blutung

Eine intrazerebrale Blutung wiesen 1,46% der Patienten (n = 161) in ihrer Vorgeschichte auf. 1,54% der Männer (n = 95) und 1,36% der Frauen (n = 66) waren betroffen. In keiner Altersgruppe konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit zwischen den Geschlechtern beobachtet werden.

3.3.2 Kardiale Vorerkrankungen

37,02% der Männer (n = 2275) und 40,42% der Frauen (n = 1963) waren von mindestens einer der kardialen Vorerkrankungen Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, PFO oder KHK betroffen. In der Gruppe der 31- bis 50-Jährigen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit festgestellt werden (p = 0,001). 11,9% der Männer (n = 61) und 4,7% der Frauen (n = 14) litten an mindestens einer kardialen Vorerkrankung. Für Frauen war es weniger wahrscheinlich, dass zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine solche Erkrankung vorlag (OR = 0,369; 95%-KI: 0,203-0,672). Auch bei den Patienten zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (p < 0,001). Bei den Frauen lag ebenfalls mit geringerer Wahrscheinlichkeit eine kardiale Vorerkrankung zum Zeitpunkt des Schlaganfalls vor (OR = 0,715; 95%-KI: 0,605-0,844).

Tab. 8: Anteil der Personen mit kardialer Vorerkrankungen, getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	Vorerkrankungen n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	1 (3,4)	,978	,966 (,084-11,105)
	w	2 (3,3)		
> 30 und ≤ 50	m	61 (11,9)	,001	,369 (,203-,672)
	w	14 (4,7)		
> 50 und ≤ 70	m	696 (27,4)	< ,001	,715 (,605-,844)
	w	244 (21,3)		
> 70 und ≤ 90	m	1463 (48,9)	,723	1,018 (,921-1,126)
	w	1524 (49,4)		
> 90	m	54 (69,2)	,627	,874 (,508-1,505)
	w	179 (66,3)		

3.3.2.1 Herzinfarkt

Insgesamt war bei 10,22% der Männer (n = 628) und 5,72% der Frauen (n = 278) ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte bekannt. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit konnten sowohl in der Gruppe der 51- bis 70-Jährigen ($p < 0,001$) als auch in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen beobachtet werden. Zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr (OR = 0,428; 95%-KI: 0,311-0,588) und dem 71. und 90. Lebensjahr (OR = 0,509; 95%-KI: 0,425-0,609) war es für Frauen weniger wahrscheinlich zum Zeitpunkt des Schlaganfalls schon einmal einen Herzinfarkt erlitten zu haben. Der Anteil der Personen, in deren Vorgeschichte ein Herzinfarkt bekannt war, nahm mit steigendem Alter zu.

3.3.2.2 Herzinsuffizienz

Von einer Herzinsuffizienz waren 5,69% der Männer (n = 350) und 6,44% der Frauen (n = 313) betroffen. Mit zunehmendem Alter stieg auch die Prävalenz der Herzinsuffizienz. In der Gruppe der unter 30-Jährigen waren 1,1% der Personen (n = 1) betroffen. Dieser Anteil stieg bis zur höchsten Altersgruppe auf 12,6% der Patienten (n = 44). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die erwartete Häufigkeit festgestellt werden.

3.3.2.3 Vorhofflimmern

Bei 21,56% der Männer (n = 1325) und 31,38% der Frauen (n = 1524) war ein Vorhofflimmern bekannt. Damit handelte es sich um die häufigste kardiale Vorerkrankung in der Kohorte. Auch hier nahm der Anteil der betroffenen Personen mit steigendem Alter zu. Zwischen dem 31. und dem 50. Lebensjahr waren 3% (n = 24), zwischen dem 71. und dem 90. Lebensjahr 35,2% der Patienten (n = 2138) erkrankt. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte nur in dieser Altersgruppe festgestellt werden ($p < 0,001$). Mit 39,3% (n = 1211) litten anteilig mehr Frauen als Männer mit 31,0% (n = 927) an einem Vorhofflimmern. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der kardialen Erkrankung war für Frauen dieser Altersgruppe 1,4-mal höher als für Männer (OR = 1,437; 95%-KI: 1,293-1,598).

3.3.2.4 Persistierendes Foramen Ovale

Das PFO war die seltenste vorbekannte kardiale Erkrankung in der Kohorte. Bei 16 männlichen (0,26%) und 18 weiblichen Patienten (0,37%) war diese vor dem Eintreten des Schlaganfalls bekannt. Der Anteil der betroffenen Personen blieb über die

Lebensspanne nahezu konstant. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit konnten nicht festgestellt werden.

3.3.2.5 Koronare Herzkrankheit

Von der koronaren Herzkrankheit waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls 16,29% der Männer (n = 1001) und 10,29% der Frauen (n = 500) betroffen. Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz der Vorerkrankung innerhalb der Altersgruppen. Zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr wiesen 16,7% der Patienten eine positive Vorgeschichte auf. In allen Gruppen zwischen dem 31. und 90. Lebensjahr konnten geschlechtsspezifisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf die erwartete Häufigkeit festgestellt werden. In der Gruppe der 31- bis 50-Jährigen ($p = 0,004$) war es für Männer deutlich wahrscheinlicher, zum Zeitpunkt des Schlaganfalls an einer KHK zu leiden (OR = 0,201; 95%-KI: 0,060-0,670). Gleiches galt für die Altersgruppen der 51- bis 70-Jährigen ($p < 0,001$; OR = 0,560; 95%-KI: 0,437-0,716) und der 71- bis 90-Jährigen ($p < 0,001$; OR = 0,514; 95%-KI: 0,447-0,590).

Tab. 9: Anteil der Personen mit entsprechender kardialer Vorerkrankung, getrennt nach Alter und Geschlecht

Variable	Alter	Geschlecht	Anteil n (%)	p	OR (KI)
Herzinfarkt	≤ 30	m	1 (3,4)	,148	-
		w	0 (0,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	19 (3,7)	,105	,448 (,166-1,213)
		w	5 (1,7)		
	> 50 und ≤ 70	m	235 (9,3)	< ,001	,428 (,311-,588)
		w	48 (4,2)		
	> 70 und ≤ 90	m	365 (12,2)	< ,001	,509 (,425-,609)
		w	204 (6,6)		
	> 90	m	8 (10,3)	,485	,738 (,313-1,738)
		w	21 (7,8)		
Herzinsuffizienz	≤ 30	m	0 (0,0)	,484	1,017 (,984-1,051)
		w	1 (1,7)		
	> 30 und ≤ 50	m	13 (2,5)	,261	,529 (,171-1,637)
		w	4 (1,4)		
	> 50 und ≤ 70	m	107 (4,2)	,116	,736 (,501-1,081)
		w	36 (3,1)		
	> 70 und ≤ 90	m	222 (7,4)	,742	1,032 (,853-1,249)
		w	236 (7,6)		
	> 90	m	8 (10,3)	,471	1,346 (,598-3,030)
		w	36 (13,3)		
Vorhofflimmern	≤ 30	m	0 (0,0)	,484	1,017 (,984-1,051)
		w	1 (1,7)		
	> 30 und ≤ 50	m	17 (3,3)	,448	,709 (,291-1,730)
		w	7 (2,4)		
	> 50 und ≤ 70	m	336 (13,2)	,768	1,031 (,841-1,265)
		w	156 (13,6)		
	> 70 und ≤ 90	m	927 (31,0)	< ,001	1,437 (1,293-1,598)
		w	1211 (39,3)		
	> 90	m	45 (57,7)	,695	,903 (,543-1,503)
		w	149 (55,2)		
Persistierendes Foramen Ovale	≤ 30	m	4 (13,8)	,595	,694 (,180-2,682)
		w	6 (10,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	7 (1,4)	,290	1,757 (,610-5,059)
		w	7 (2,4)		
	> 50 und ≤ 70	m	5 (0,2)	,388	1,772 (,475-6,612)
		w	4 (0,3)		
	> 70 und ≤ 90	m	0 (0,0)	,325	-
		w	1 (<0,1)		
	> 90	m	0 (0,0)	-	-
		w	0 (0,0)		
Koronare Herzkrankheit	≤ 30	m	0 (0,0)	-	-
		w	0 (0,0)		
	> 30 und ≤ 50	m	25 (4,9)	,004	,201 (,060-,670)
		w	3 (1,0)		
	> 50 und ≤ 70	m	328 (12,9)	< ,001	,560 (,437-,716)
		w	88 (7,7)		
	> 70 und ≤ 90	m	636 (21,3)	< ,001	,514 (,447-,590)
		w	376 (12,2)		
	> 90	m	12 (15,4)	,463	,766 (,375-1,565)
		w	33 (12,2)		

3.4 Präorbides Funktionsniveau

Das präorbide Funktionsniveau der Patienten nahm mit zunehmendem Alter ab. Der mRS stieg entsprechend an. Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte nur in der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Punktzahl festgestellt werden ($Z = -10,19$, $p < 0,001$). Frauen dieser Altersgruppe erzielten signifikant höhere Punktzahlen in der mRS und hatten dementsprechend ein niedrigeres präorbides Funktionsniveau.

Auch der Anteil auffälliger Werte (definiert als $mRS > 1$) nahm mit steigendem Alter zu. In der Altersgruppe der 30- bis 50-Jährigen wiesen 3,5% der Männer ($n = 18$) und 4,8% der Frauen ($n = 14$) einen mRS von größer eins auf. Nach dem 90. Lebensjahr konnte ein solcher Wert bei 56,6% der Männer ($n = 43$) und 65,1% der Frauen ($n = 175$) nachgewiesen werden. Sowohl in der Gruppe der unter 30-Jährigen ($p = 0,040$) als auch in der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen ($p < 0,001$) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit eines unauffälligen Wertes beobachtet werden. Zwischen dem 70. und 90. Lebensjahr waren 23,7% der Männer ($n = 701$) und 34,1% der Frauen ($n = 1042$) von Werten größer eins betroffen. Die Wahrscheinlichkeit für einen unauffälligen Wert in der mRS war für Frauen dieser Altersgruppe fast halb so niedrig wie für Männer (OR = 0,599; 95%-KI: 0,535-0,671).

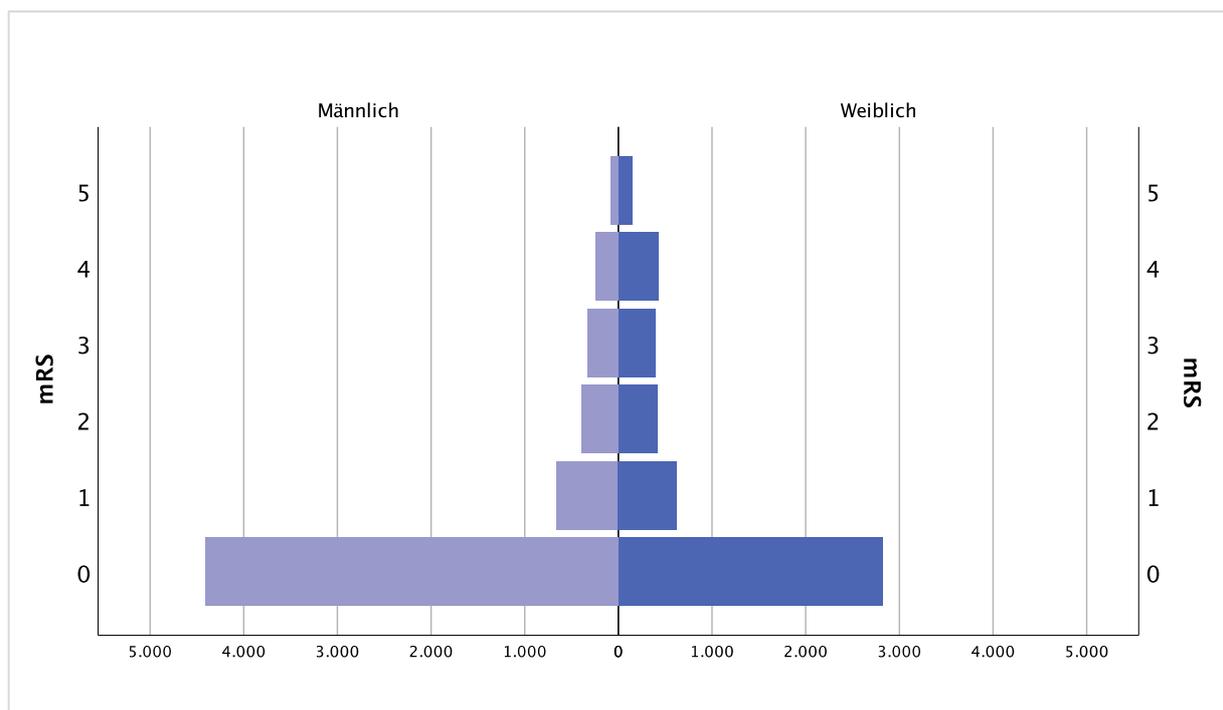


Abb. 8: Histogramm zur Verteilung des mRS-Werts (Modified Rankin Scale), getrennt nach Geschlechtern

Tab. 10: Anteil der Personen mit mRS < 1 (Modified Rankin Scale), getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	mRS < 1 n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	27 (93,1)	,040	-
	w	60 (100,0)		
> 30 und ≤ 50	m	493 (96,5)	,386	,730 (,358-1,419)
	w	280 (95,2)		
> 50 und ≤ 70	m	2247 (89,0)	,097	,835 (,674-1,033)
	w	992 (87,1)		
> 70 und ≤ 90	m	2263 (76,3)	< ,001	,599 (,535-,671)
	w	2016 (65,9)		
> 90	m	33 (43,4)	,176	,700 (,417-1,175)
	w	94 (34,9)		

3.5 Soziale Situation

3.5.1 Wohnsituation

Insgesamt lebten 21,08% der Männer (n = 1270) und 38,74% der Frauen (n = 1842) zum Zeitpunkt des Schlaganfalls allein. Während der Anteil der Männer, die allein lebten, mit zunehmendem Alter zurückging und erst ab dem 90. Lebensjahr wieder anstieg, konnte bei Frauen bereits ab der Gruppe der 30- bis 50-Jährigen ein Anstieg der Anzahl der Alleinlebenden beobachtet werden. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf die erwartete Häufigkeit des Alleinlebens konnten in allen Altersgruppen ab dem 30. Lebensjahr festgestellt werden.

Tab. 11: Anteil der alleinlebenden Personen, getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	Alleinlebend n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	9 (32,1)	,878	,927 (,352-2,439)
	w	18 (30,5)		
> 30 und ≤ 50	m	139 (27,9)	,001	,544 (,379-,782)
	w	50 (17,4)		
> 50 und ≤ 70	m	529 (21,3)	< ,001	1,479 (1,259-1,738)
	w	321 (28,5)		
> 70 und ≤ 90	m	570 (19,4)	< ,001	3,287 (2,926-3,692)
	w	1333 (44,2)		
> 90	m	23 (30,7)	,028	1,833 (1,061-3,167)
	w	120 (44,8)		

In der Gruppe der 30- bis 50-Jährigen lebten 27,9% der Männer (n = 139) und 17,4% der Frauen (n = 50) allein (p = 0,001). Für Frauen dieses Alters war es zum Zeitpunkt des Schlaganfalls etwa halb so wahrscheinlich allein zu leben wie für Männer (OR = 0,544; 95%-KI: 0,379-0,782). Zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr lebten 21,3% der Männer (n = 529) und 28,5% der Frauen (n = 321) allein (p < 0,001). Für Frauen dieser Altersgruppe war es knapp 1,5-mal so wahrscheinlich allein zu leben wie für Männer (OR = 1,479; 95%-KI: 1,259-1,738). Besonders deutlich fiel der geschlechtsspezifische Unterschied in der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen aus. Hier waren 19,4% der Männer (n = 570) und 44,2% der Frauen (n = 1333) alleinlebend. Die Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt des Schlaganfalls allein zu leben, war für Frauen im Vergleich zu Männern mehr als 3-mal höher (OR = 3,287; 95%-KI: 2,926-3,692). Auch in der Gruppe der über 90-Jährigen, in der 30,7% der Männer (n = 23) und 44,8% der Frauen (n = 120) allein lebten, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden (p = 0,028). Auch hier hatten Frauen eine höhere Wahrscheinlichkeit allein zu leben als Männer (OR = 1,833; 95%-KI: 1,061-3,167).

3.5.2 Versorgungssituation

9,18% der Männer (n = 562) und 20,03% der Frauen (n = 968) waren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls pflegebedürftig. Der Anteil der Pflegebedürftigen stieg mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern an.

Tab. 12: Anteil der pflegebedürftigen Personen, getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	Pflegebedürftig n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	2 (6,9)	,040	-
	w	0 (0,0)		
> 30 und ≤ 50	m	8 (1,6)	,151	2,000 (,763-5,242)
	w	9 (3,1)		
> 50 und ≤ 70	m	125 (4,9)	,245	1,198 (,883-1,626)
	w	67 (5,9)		
> 70 und ≤ 90	m	391 (13,1)	< ,001	2,098 (1,833-2,400)
	w	739 (24,1)		
> 90	m	36 (46,8)	,108	1,515 (,911-2,520)
	w	153 (57,1)		

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der erwarteten Anzahl pflegebedürftiger Personen konnten in zwei Altersgruppen beobachtet werden. Vor dem 31. Lebensjahr waren 6,9% der Männer ($n = 2$), jedoch keine Frauen abhängig von pflegerischen Tätigkeiten ($p = 0,040$). In der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen war bei 13,1% der Männer ($n = 391$) und bei 24,1% der Frauen ($n = 739$) eine Pflegebedürftigkeit dokumentiert. Für Frauen war es doppelt so wahrscheinlich zum Zeitpunkt des Schlaganfalls pflegebedürftig zu sein ($OR = 2,098$; 95%-KI: 1,833-2,400).

3.6 Schwere des Schlaganfalls

Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich der Höhe des NIHSS bei Aufnahme für die Altersgruppen der 50- bis 70-Jährigen ($p = 0,006$), der 70- bis 90-Jährigen ($p < 0,001$) und der über 90-Jährigen ($p = 0,040$) festgestellt werden. Frauen erzielten dabei insgesamt höhere Werte im NIHSS als Männer und waren damit bei Aufnahme häufiger schwerer betroffen.

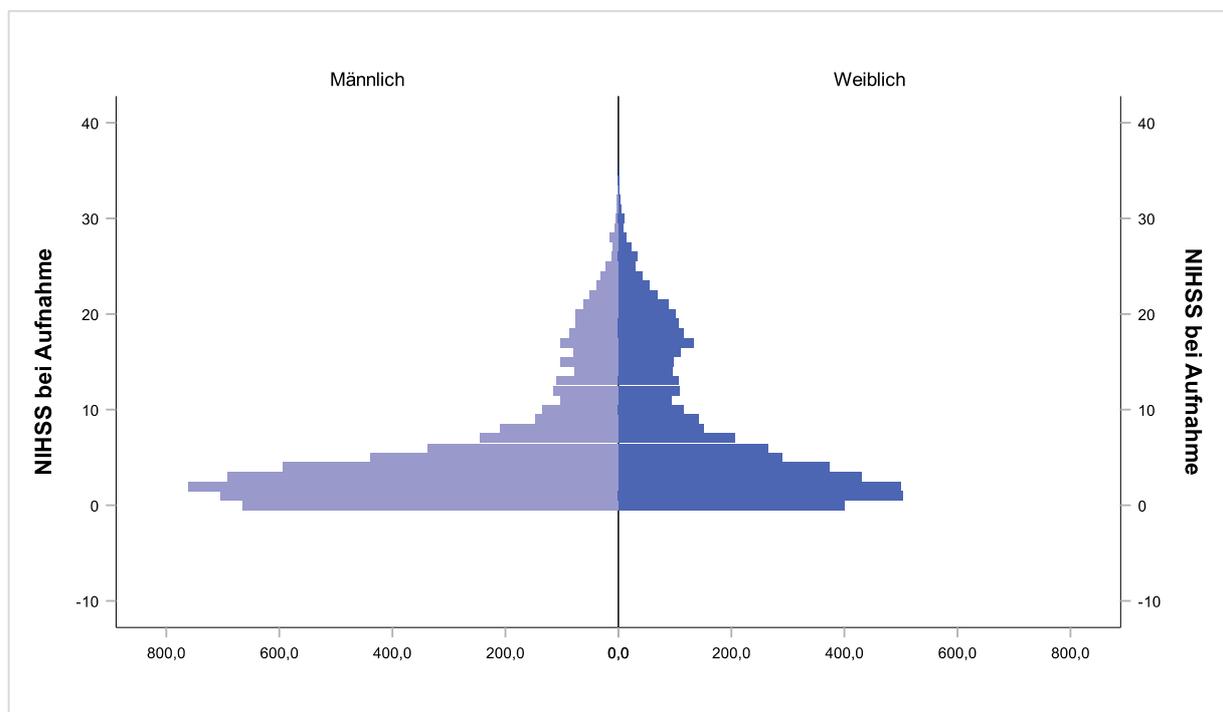


Abb. 9: Histogramm zur Verteilung des NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), getrennt nach Geschlechtern

Insgesamt konnte zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 11,1% der Männer (n = 678) und bei 19,72% der Frauen (n = 951) ein NIHSS von 16 oder höher nachgewiesen werden. Mit steigendem Alter nahm auch der Anteil der Personen, die einen entsprechend hohen Wert aufwiesen, zu. Ab dem 91. Lebensjahr erzielten 25,6% der Männer (n = 20) und 37,4% der Frauen (n = 101) einen Wert von 16 oder höher. Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der erwarteten Anzahl von Personen mit einem entsprechend hohen Wert, konnten in zwei Gruppen nachgewiesen werden. Zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr war bei 7,7% der Männer (n = 195) und bei 13,7% der Frauen (n = 156) ein NIHSS von 16 oder höher dokumentiert ($p < 0,001$). Für Frauen war es knapp 1,9-mal wahrscheinlicher einen solchen Wert bei Aufnahme zu erzielen als für Männer (OR = 1,895; 95%-KI: 1,516-2,369). In der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen erzielten 14,2% der Männer (n = 422) und 21,5% der Frauen (n = 660) einen NIHSS von 16 oder höher ($p < 0,001$). Auch hier war es für Frauen wahrscheinlicher als für Männer einen solchen Wert bei Aufnahme vorzuweisen (OR = 1,658; 95%-KI: 1,449-1,896).

Tab. 13: Anteil der Personen mit NIHSS \geq 16 (National Institutes of Stroke Scale), getrennt nach Alter und Geschlecht

Alter	Geschlecht	NIHSS \geq 16 n (%)	p	OR (KI)
≤ 30	m	1 (3,4%)	,526	2,036 (.217-19,091)
	w	4 (6,8%)		
> 30 und ≤ 50	m	40 (7,8%)	,243	1,343 (.817-2,207)
	w	30 (10,2)		
> 50 und ≤ 70	m	195 (7,7)	< ,001	1,895 (1,516-2,369)
	w	156 (13,7)		
> 70 und ≤ 90	m	422 (14,2)	< ,001	1,658 (1,449-1,896)
	w	660 (21,5)		
> 90	m	20 (25,6)	,055	1,733 (.985-3,049)
	w	101 (37,4)		

4 DISKUSSION

Diese Arbeit untersuchte in einer retrospektiven Analyse Risikofaktoren, Vorerkrankungen, prämorbidem Funktionsniveau, soziale Situation und Schwere des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme im Universitätsklinikum Mannheim innerhalb eines Kollektivs mit über 11.000 Patienten auf geschlechtsspezifische Unterschiede und die Entwicklung dieser Faktoren in unterschiedlichen Altersgruppen über einen Zeitraum von 16 Jahren.

4.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv bestand zu knapp 56% aus Männern. Im Durchschnitt waren Frauen mit 75,43 Jahren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls älter als Männer mit 69,36 Jahren. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit anderen deutschen populationsbasierten Studien^{59, 60} und könnte auf die höhere Prävalenz vaskulärer Risikofaktoren bei Männern zurückzuführen sein⁶¹.

Während in jüngeren Altersgruppen signifikant mehr männliche als weibliche Personen an einem Schlaganfall erkrankten, kehrte sich dieser Trend mit zunehmendem Alter um, sodass in der Gruppe der Über-90-Jährigen signifikant mehr Frauen als Männer betroffen waren. Dieses Ergebnis könnte auf die höhere Lebenserwartung der Frauen zurückzuführen sein. Eine umfangreiche Studie mit über 90.000 Teilnehmern aus 8 verschiedenen europäischen Ländern zeigte, dass mit jedem Lebensjahr das Risiko für einen Schlaganfall um etwa 10% steigt⁶². Dabei scheinen Frauen von dieser Risikozunahme geringfügig stärker betroffen zu sein als Männer. Mit zunehmender Lebenserwartung steigt dementsprechend auch das Lebenszeitrisko für die Entstehung eines Schlaganfalls.

Es ist folglich keine neue Erkenntnis, dass das Alter einen der wichtigsten Risikofaktoren darstellt. Hervorzuheben sind jedoch die unterschiedlichen Zeitpunkte, zu denen ein plötzlicher Anstieg der Schlaganfallzahlen zu verzeichnen ist. Bei den Frauen konnte dieser in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen – und damit später als bei den Männern – beobachtet werden. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit den Beobachtungen anderer Studien^{20, 63}. Das höhere Alter betroffener Frauen kann dabei auch zur Entstehung der schwereren Schlaganfälle beitragen, die im Rahmen dieser Arbeit beobachtet werden konnten.

4.2 Vaskuläre Risikofaktoren

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die vaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und Nikotinkonsum betrachtet. 89,74% der Männer und 95,43% der Frauen wiesen mindestens einen dieser Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Schlaganfalls auf. Dabei war eine deutliche Zunahme der Prävalenz mit ansteigendem Alter zu verzeichnen. In keiner Altersgruppe konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden.

Die hohe Anzahl der Personen in der Kohorte, die vaskulären Risikofaktoren aufwiesen, entspricht den Erwartungen. Wie bereits beschrieben, erhöhen diese Faktoren das Risiko einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, erheblich²⁶. Nur etwa 10% der Männer und 5% der Frauen wiesen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls keinen entsprechenden Risikofaktor auf.

Die ausführliche Untersuchung der einzelnen vaskulären Risikofaktoren ist besonders relevant, da medizinische Interventionen eine Senkung des Schlaganfallrisikos ermöglichen⁶⁴.

4.2.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist einer der wichtigsten Faktoren, der die Entstehung eines Schlaganfalls begünstigen kann²⁶. Mit zunehmendem Alter konnte ein deutlicher Anstieg der Prävalenz beobachtet werden. Bei 78,34% der Männer und 82,23% der Frauen war zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Einzig in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. Für Frauen dieser Gruppe war es zum Zeitpunkt des Schlaganfalls wahrscheinlicher, an einer arteriellen Hypertonie erkrankt zu sein als für Männer (OR = 1,299; 95%-KI: 1,115-1,513).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit verschiedenen Studien, aus denen hervorgeht, dass Männer im Allgemeinen häufiger von einer arteriellen Hypertonie betroffen sind³⁵, jedoch die Zahl der betroffenen Frauen mit dem Alter stark zunimmt und schließlich die Inzidenz der Männer übertreffen kann³⁶.

In Deutschland leidet knapp ein Drittel der Bevölkerung an einer arteriellen Hypertonie. Dabei finden sich die höchsten Prävalenzen im fortgeschrittenen Alter und in niedrigen Bildungsgruppen⁴⁰. Während mit ansteigendem Alter zunehmend Frauen von der Erkrankung betroffen sind, deuten neue Arbeiten darauf hin, dass weibliche Patientinnen möglicherweise auch einem höheren Schlaganfallrisiko ausgesetzt sind

als männliche^{65, 66}. Eine aktuelle Metaanalyse mit über 120.000 Schlaganfallpatienten aus 43 verschiedenen Studien gibt außerdem Anlass zu der Vermutung, dass weibliche Patientinnen bei der Aufnahme nach einem ischämischen Schlaganfall häufiger erhöhte Blutdruckwerte aufweisen⁶⁷. Dies ist vermutlich auch darauf zurückzuführen, dass Frauen im höheren Alter häufiger als Männer an einer arteriellen Hypertonie leiden. Gleichzeitig zeigt es aber auch die Notwendigkeit einer effektiven Kontrolle der Erkrankung, um das Schlaganfallrisiko zu senken. Bedenklich ist diese Beobachtung außerdem, da erhöhte Blutdruckwerte eine Kontraindikation für die Durchführung einer Therapie mit rt-PA darstellen, da sie mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Blutungen einhergeht^{68, 69}, und somit die ohnehin geringe Zahl therapeutischer Optionen in der Akutsituation weiter einschränken.

Umso wichtiger ist vor diesem Hintergrund eine suffiziente Therapie der arteriellen Hypertonie. Insbesondere Frauen können, unter Berücksichtigung einer erhöhten Lebenserwartung, steigender Prävalenz mit zunehmendem Alter und einem höheren Schlaganfallrisiko aufgrund der arteriellen Hypertonie, von dieser profitieren.

4.2.2 Diabetes mellitus Typ 2

Obwohl in allen Altersgruppen mehr Männer als Frauen an Diabetes mellitus erkrankt waren, konnte nur in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen ein signifikanter Unterschied in der erwarteten Häufigkeit beobachtet werden. Frauen dieser Altersgruppe hatten demnach ein niedrigeres Risiko als Männer zum Zeitpunkt des Schlaganfalls an Diabetes mellitus erkrankt zu sein (OR = 0,885; 95%-KI: 0,795-0,986).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine Metaanalyse aus dem Jahr 2014. Von den 18 berücksichtigten Studien, die sich mit der Prävalenz verschiedener Risikofaktoren unter Schlaganfallpatienten befassten, zeigten 14 eine höhere Diabetesprävalenz bei Männern. Interessanterweise hatten Frauen jedoch ein 27% höheres relatives Risiko als Männer, einen Schlaganfall zu erleiden⁷⁰. Eine Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte, ob der HbA1c-Wert bei neu diagnostiziertem Diabetes das Schlaganfallrisiko beeinflusst. Dabei wurden 10.876 Männer und 19.278 Frauen in die Untersuchung eingeschlossen. Ein Vergleich zwischen den Geschlechtern wurde nicht durchgeführt. Während in der Gruppe der männlichen Patienten kein Einfluss des Wertes beobachtet werden konnte, erhöhte sich das Risiko für weibliche Patientinnen mit steigendem HbA1c⁷¹. Eine Metaanalyse mit 980.793 Personen aus 68 prospektiven Studien konnte darüber hinaus zeigen, dass Diabetes bei männlichen Patienten mit einer Verdopplung und bei weiblichen Patienten sogar mit einer

Verdreifachung der Sterblichkeitsrate aufgrund von ischämischen Herzkrankheiten und Schlaganfälle assoziiert war⁷². Die genauen Ursachen für diese höhere Sterblichkeitsrate sind noch nicht abschließend geklärt. Während lange Zeit angenommen wurde, dass diese Erkenntnis vor allem auf eine verzögerte Diagnose und Therapie zu Ungunsten des weiblichen Geschlechts zurückzuführen ist, zeigen neuere Untersuchungen, dass geschlechtsspezifische Unterschiede im Pathomechanismus die Entstehung von Gefäßverschlüssen beeinflussen⁷⁰. So zeigte eine Untersuchung aus dem Jahr 2012, dass sich Diabetes bei Frauen stärker nachteilig auf Gerinnungs-, Fibrinolyse, Lipid- und Blutdruckmarker auswirkt als bei Männern⁷³. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Frauen beim Übergang vom gesunden zum prädiabetischen Zustand eine stärkere endotheliale Dysfunktion aufweisen⁷⁴.

Es scheint somit eine Diskrepanz zwischen der Diabetesprävalenz bei Schlaganfallpatienten und dem Schlaganfallrisiko bei Diabetespatienten hinsichtlich des Geschlechts zu bestehen. Während Männer zum Zeitpunkt des Schlaganfalls häufiger an Diabetes erkrankt sind, haben Frauen mit Diabetes insgesamt ein höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden.

Die höhere Diabetesprävalenz bei männlichen Schlaganfallpatienten könnte auf die höhere Prävalenz bei Männern in der Allgemeinbevölkerung zurückzuführen sein⁷⁵. Bereits heute leiden weltweit etwa 463 Millionen Menschen an dieser metabolischen Erkrankung, wobei 90% der Patienten von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen sind. Bis 2045 wird mit einer Zunahme auf etwa 700 Millionen Erkrankten gerechnet. Man schätzt, dass jeder zweite Betroffene nicht von seiner Erkrankung weiß⁷⁶. Bedenklich ist zudem die Neuerkrankungsrate, die mit dem Alter stark ansteigt^{75, 77}. In der zunehmend älter werdenden Bevölkerung Deutschlands ist daher in Zukunft mit einer steigenden Zahl von Schlaganfällen aufgrund von Diabetes zu rechnen. Eine rechtzeitige Diagnose und eine zeitnahe Behandlung sind entscheidend für die Vermeidung von krankheitsbedingten Komplikationen. Zudem sollte zukünftig auch auf eine mögliche Diskrepanz im Schlaganfallrisiko zwischen den Geschlechtern geachtet werden. Es bleibt abzuwarten, ob Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung und ihres möglicherweise höheren Risikos für die Entstehung von Schlaganfällen aufgrund von Diabetes in Zukunft stärker von dieser Entwicklung betroffen sein werden als Männer.

4.2.3 Hyperlipidämie

Im Gegensatz zur Prävalenz von Fettstoffwechselstörungen in der allgemeinen Bevölkerung, konnte im Rahmen dieser Arbeit keine Zunahme der Anzahl der Betroffenen mit steigendem Alter beobachtet werden³⁷. Männer waren in den Gruppen der 31- bis 50-Jährigen und der 71- bis 90-Jährigen signifikant häufiger von einer Hyperlipidämie betroffen als Frauen (> 30 und ≤ 50: OR = 0,494; 95%-KI: 0,345-0,707; > 50 und ≤ 70: OR = 0,878; 95%-KI: 0,789-0,976).

Auch eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 mit 637.935 Patienten, die Geschlechtsunterschiede bei Schlaganfällen untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Männer mit Schlaganfall deutlich häufiger von einer Hyperlipidämie betroffen waren³⁸. Gleichzeitig leben in Deutschland knapp zwei Drittel der Bevölkerung mit erhöhten Lipidwerten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zu beobachten ist³⁷. Umso wichtiger ist die Erkenntnis, dass sowohl die Primär- als auch Sekundärprävention durch eine lipidsenkende Therapie zum Nutzen beider Geschlechter durchgeführt werden kann und sollte⁷⁸, wobei der Schwerpunkt auf der Behandlung von Männern im mittleren und höheren Alter liegt.

4.2.4 Nikotinkonsum

Der Konsum von Nikotin ist einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung von Schlaganfällen⁷⁹.

In der betrachteten Patientengruppe rauchten insgesamt mehr Männer als Frauen. Ein signifikanter Unterschied unter Berücksichtigung der Geschlechter konnte zwischen dem 51. und 70. sowie zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr beobachtet werden. Zum Zeitpunkt des Schlaganfalls gaben in beiden Gruppen signifikant mehr männliche Patienten an, Raucher zu sein (> 50 und ≤ 70: OR = 0,776; 95%-KI: 0,664-0,908; > 70 und ≤ 90: OR = 0,510; 95%-KI: 0,410-0,635).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten anderer Studien. Demnach rauchen Männer, vor allem im höheren Alter, häufiger als Frauen. Diese Tatsache ist insbesondere auf die historische Entwicklung des Rauchverhaltens in der Bevölkerung zurückzuführen⁸⁰. Im Laufe des 20. Jahrhunderts konsumierten zunehmend auch Frauen Nikotin, so dass, trotz insgesamt rückläufiger Zahlen, heute beide Geschlechter ähnlich häufig zu Tabakprodukten greifen^{81, 82}.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen einen annähernd glockenförmigen Verlauf der Prävalenz bei beiden Geschlechtern über die Lebensspanne. Die Abnahme der Zahl

der Raucher mit zunehmendem Alter könnte auf das Auftreten von Erkrankungen zurückzuführen sein, die mit dem Nikotinkonsum im Zusammenhang stehen und die Patienten letztendlich zur Abstinenz motivieren. Insbesondere in der Altersgruppe der 31- bis 50- und der 51- bis 70-Jährigen rauchten überproportional viele Schlaganfallpatienten. Dies verdeutlicht die seit langem bekannte Relevanz des Nikotinkonsums als Risikofaktor für die Entstehung von Schlaganfällen, wobei ein Rauchstopp das Schlaganfallrisiko signifikant senken kann⁴².

Zusammen mit den vaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, verursacht Nikotinkonsum vor allem atherosklerotisch bedingte Infarkte²⁵. Angesichts der signifikanten Häufung dieser Faktoren – mit Ausnahme der Hypertonie – zu Ungunsten männlicher Patienten, ist es nicht verwunderlich, dass Männer häufiger mikro- und makroangiopathische Infarkte erleiden als Frauen⁸³. Dennoch darf nicht außer Acht gelassen werden, dass sich die Zahl der Raucherinnen zunehmend der der Raucher annähert. Insbesondere durch die zusätzliche Belastung mit anderen prokoagulatorischen Substanzen wie kombinierten oralen Kontrazeptiva oder Koagulopathien, sind Frauen einem erhöhten Risiko ausgesetzt^{84, 85}.

Daher ist es entscheidend, weiterhin über die Folgen des Nikotinkonsums aufzuklären und Betroffene beim Ausstieg zu unterstützen. Es ist ratsam, nicht nur jüngere Altersgruppen anzusprechen. Auch ein Rauchstopp im fortgeschrittenen Alter kann noch positive Effekte auf das Risiko vaskulärer Erkrankungen haben⁸⁶. Bestehende geschlechtsspezifische Unterschiede im Rauchverhalten und individuelle Risikoprofile müssen dringend berücksichtigt werden, um sowohl Männer als auch Frauen wirksam anzusprechen und vor Schlaganfällen zu schützen.

4.3 Zerebrovaskuläre Vorerkrankungen

4.3.1 TIA und Schlaganfall

Bei einer transitorischen ischämischen Attacke (kurz: TIA) kommt es zu einer Durchblutungsstörung des zerebralen Parenchyms, die zu ähnlichen neurologischen Beeinträchtigungen wie bei einem Schlaganfall führt. Während sich die Symptome von selbst zurückbilden, ist das Schlaganfallrisiko nach dem Auftreten einer TIA deutlich erhöht⁸⁷.

Nur bei einem geringen Teil der Patienten konnte in der medizinischen Vorgeschichte das Auftreten einer transitorischen ischämischen Attacke beobachtet werden. Die meisten Fälle traten im höheren Alter in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen auf. In

keiner Altersgruppe konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied in der erwarteten Häufigkeit nachgewiesen werden. Der Vergleich mit anderen Arbeiten, in denen das Auftreten einer TIA vor einem Schlaganfall untersucht wurde, wird zusätzlich durch eine Diskussion über die Diagnosekriterien erschwert. Während ursprünglich der Zeitraum zwischen dem Auftreten und dem Verschwinden der Symptome zur Diagnosestellung herangezogen wurde, wird zunehmend das Ergebnis der initialen Bildgebung genutzt⁸⁸. Obwohl allgemein anerkannt ist, dass das Schlaganfallrisiko nach einer TIA deutlich erhöht ist, existieren kaum Daten über die Prävalenz dieser Erkrankung in der medizinischen Vorgeschichte von Schlaganfallpatienten. Dies erschwert den Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit zusätzlich.

Im Rahmen einer US-amerikanischen Umfrage gaben 2,3% der Befragten an, in ihrem Leben eine TIA erlitten zu haben⁸⁹. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2005 erfasste 83 Betroffene pro 100.000 Personen der US-amerikanischen Bevölkerung, wobei Männer signifikant höhere Erkrankungsraten aufwiesen als Frauen⁹⁰. Eine Studie, in der die Resultate verschiedener nationaler Untersuchungen zur Epidemiologie der TIA verglichen wurden, zeigte, dass erhebliche regionale Unterschiede in der Prävalenz der TIA bestehen, sodass eine allgemeingültige Aussage über die Verbreitung und die geschlechtsspezifischen Unterschiede der TIA schwierig zu treffen ist⁹¹. Generell ist davon auszugehen, dass die gemeldeten Zahlen aufgrund der flüchtigen Symptomatik und der daraus resultierenden geringen Anzahl von Arztkonsultationen, niedriger ausfallen, als zu erwarten wäre.

Angesichts des stark erhöhten Schlaganfallrisikos nach einer TIA und der mangelnden Vergleichbarkeit der existierenden Studien sind weitere Untersuchungen dringend erforderlich.

Wesentlich häufiger als eine TIA hatten die Patienten bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten. Bei Betrachtung aller Altersgruppen wies, unabhängig vom Geschlecht, etwa ein Fünftel eine entsprechende Vorbelastung auf. Ein geschlechtsspezifischer Unterschied war lediglich in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen zu beobachten (OR = 0,847; 95%-KI: 0,751-0,955). Frauen dieses Alters hatten weniger wahrscheinlich bereits einen Schlaganfall erlitten. Der beobachtete Unterschied in der erwarteten Häufigkeit könnte auf die generell höhere Prävalenz von Schlaganfällen seitens des männlichen Geschlechts zurückzuführen sein, die auch im Rahmen dieser Arbeit beobachtet wurde.

Bezüglich des Wiederauftretens ischämischer Schlaganfälle, kommen verschiedene Untersuchungen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. So konnten in einer Metaanalyse aus dem Jahr 2021 Werte zwischen 7,7% und 39,7% der Fälle, in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum, ermittelt werden³³. Als gesichert gilt dabei, dass Schlaganfälle das Risiko für ein erneutes Auftreten stark erhöhen. Aktuelle Daten legen nahe, dass insbesondere atherosklerotische Infarkte und kardial bedingte Embolien häufig mit Rezidiven assoziiert sind⁹².

Um das Risiko für das Wiederauftreten von Schlaganfällen zu reduzieren, ist eine optimale Rezidivprophylaxe in Form einer sekundären Prävention entscheidend. Neben Lifestyleveränderungen werden hierfür vor allem medikamentöse Therapieoptionen wie Statine und Thrombozytenaggregationshemmer verwendet⁹³.

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2012 analysierte die Ergebnisse von 45 Artikeln mit insgesamt 673.935 Patienten und stellte fest, dass weibliche Patienten seltener eine medikamentöse Sekundärprävention mittels Thrombozytenaggregationshemmern und Statinen erhielten als männliche Patienten³⁸. Die Gründe hierfür sind noch nicht vollständig geklärt. Das tendenziell höhere Alter weiblicher Schlaganfallpatienten, das Vorhandensein weiterer Komorbiditäten sowie die unterschiedliche Ätiologie der Schlaganfälle könnte die Entscheidung der Ärzte zur Durchführung einer Sekundärprophylaxe beeinflussen.

Es kann festgehalten werden, dass die hohe Rezidivrate bei beiden Geschlechtern für einen weiteren Optimierungsbedarf in der Sekundärprävention spricht. Weitere Untersuchungen, insbesondere im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Ätiologie und der Therapie sind erforderlich, um zukünftig die Mortalität und die Morbidität infolge eines Schlaganfalls weiter zu reduzieren und das Auftreten von Rezidiven zu verhindern.

4.3.2 Intrazerebrale Blutungen

Intrazerebrale Blutungen zählen, zusammen mit den Subarachnoidalblutungen, zu den hämorrhagischen Schlaganfällen, die zusammen etwa 15% der jährlich dokumentierten Schlaganfälle ausmachen⁵⁸. Trotz bestehender Überschneidungen im Profil der Risikofaktoren, fand sich nur bei wenigen Patienten eine ICB in der medizinischen Vorgeschichte. Am stärksten betroffen war die Gruppe der 71- bis 90-Jährigen, wobei in keinem Alter signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern beobachtet werden konnten.

Die relative Häufung im fortgeschrittenen Alter ist dabei möglicherweise auf die erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie und den Gebrauch antikoagulatorischer Medikamente, beides Risikofaktoren für die Entstehung intrazerebraler Blutungen, zurückzuführen⁹⁴.

Inwieweit eine ICB das Risiko für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls im Verlauf erhöht, ist nicht abschließend geklärt. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2010, die die Inzidenz, die Mortalität und die funktionellen Ergebnisse nach einer ICB in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussgrößen untersuchte, ergab, dass die Inzidenz einer ICB für Frauen nicht signifikant niedriger war als bei Männer⁹⁵. Es gibt Hinweise darauf, dass das Schlaganfallrisiko in den Jahren nach dem Auftreten einer ICB erhöht ist^{96, 97}, wobei keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet wurden⁹⁸. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Da Schlaganfälle und intrazerebrale Blutungen ein ähnliches Profil an Risikofaktoren aufweisen, müssen diese bei zukünftigen Analysen als mögliche Störfaktoren berücksichtigt werden.

4.4 Kardiale Vorerkrankungen

4.4.1 Herzinfarkt und koronare Herzkrankheit

Patienten mit ischämischem Schlaganfall weisen häufig kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf⁹⁹⁻¹⁰¹. Im Rahmen dieser Arbeit waren Frauen zwischen 51 und 90 Jahren signifikant seltener an einem Herzinfarkt erkrankt als Männer (> 50 und ≤ 70: OR = 0,428; 95%-KI: 0,311-0,588; > 70 und ≤ 90: OR = 0,509; 95%-KI: 0,425-0,609). Auch an einer koronaren Herzkrankheit (kurz: KHK) litten weibliche Patienten im Alter von 31 bis 90 Jahren deutlich seltener als männliche (> 30 und ≤ 50: OR = 0,201; 95%-KI: 0,060-0,670; > 50 und ≤ 70: OR = 0,560; 95%-KI: 0,437-0,716; > 70 und ≤ 90: OR = 0,514; 95%-KI: 0,447-0,590).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Resultaten verschiedener Untersuchungen der letzten Jahrzehnte. Höhere Prävalenzen von kardiovaskuläre Erkrankungen und das häufigere Vorhandensein vaskulärer Risikofaktoren bei Männern, führen zu einer Häufung dieser Vorerkrankung auch unter Schlaganfallpatienten⁸³. Ebenso stimmt die Zunahme der Fallzahlen mit steigendem Alter mit dem Ergebnis anderer Untersuchungen überein^{102, 103}. Darüber hinaus zeigen andere Studien im Einklang mit dieser Arbeit, dass Frauen vor dem Auftreten des Schlaganfalls seltener an kardiovaskulären Erkrankungen litten als Männer^{83, 99}.

Myokardinfarkte, KHK und ischämische Schlaganfälle weisen ein sehr ähnliches Profil von Risikofaktoren auf¹⁰⁴. Inwiefern Myokardinfarkte und KHK die Entstehung ischämischer Schlaganfälle direkt begünstigen oder ob nur das Vorhandensein der gemeinsamen Risikofaktoren zu dieser Überschneidung führt, ist nicht endgültig geklärt. Die hohe Prävalenz kardiovaskulärer Vorerkrankungen bei Schlaganfallpatienten könnte auf einen erhöhten Interventionsbedarf und eine unzureichende Reduktion der Risikofaktoren sowie eine mangelhafte medikamentöse Therapie nach dem initialen Ereignis hindeuten.

Die Myokardschäden infolge einer Ischämie der Herzmuskelzellen können zu Wandbewegungs- und Herzrhythmusstörungen führen¹⁰⁵. Diese wiederum können die Entstehung kardioembolischer Schlaganfälle begünstigen¹⁰⁶. Die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein neu aufgetretenes Vorhofflimmern in Folge eines Myokardinfarkts zu einem erhöhten Schlaganfallrisiko und einer gesteigerten Mortalität beiträgt^{107, 108}. Inwieweit geschlechtsspezifische Unterschiede in dieser Entwicklung bestehen, muss dabei weiter untersucht werden. Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten haben, sollten, unabhängig vom Geschlecht, geeignete diagnostische Tests angeboten werden, um das Risiko für die Entstehung konsekutiver Schlaganfälle zu reduzieren. Auch die Primärprävention sollte nicht vernachlässigt werden. Es wird angenommen, dass etwa 90% des Schlaganfallrisikos auf einige wenige Risikofaktoren zurückzuführen sind²⁶. Da es sich hierbei hauptsächlich um veränderbare Variablen handelt⁶⁴, sollte es auch weiterhin das vorrangige Ziel sein, diese angemessen und ausreichend einzustellen. Männliche Patienten, die immer noch signifikant häufiger von vaskulären Risikofaktoren betroffen sind, können von diesem Ansatz besonders profitieren. Die in den letzten Jahren rückläufigen Inzidenz- und Mortalitätsraten sowohl für Herz-Kreislauf-Erkrankungen als auch für ischämische Schlaganfälle zeigen, dass dieses Vorgehen wirksam ist¹⁰⁹.

4.4.2 Herzinsuffizienz und PFO

Signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz einer Herzinsuffizienz unter Schlaganfallpatienten konnten in dieser Arbeit nicht beobachtet werden. Insgesamt gab es eine erwartungsgemäße Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter. Der größte Anteil betroffener Personen war in der Gruppe der über 90-Jährigen zu finden. Hier litten 10,3% der Männer und 13,3% der Frauen an einer Herzinsuffizienz.

Die chronische Herzinsuffizienz gilt als häufige Ursache ischämischer Schlaganfälle. Ein Thrombus kann sich entweder aufgrund von Stase im bewegungsgestörten Ventrikel¹¹⁰ oder infolge eines krankheitsbedingt aktivierten Gerinnungssystems bilden¹¹¹. Schätzungen zufolge leiden zwischen 10% und 24% aller Schlaganfallpatienten an einer Herzinsuffizienz, wodurch das relative Risiko für einen ischämischen Schlaganfall um das 2- bis 3-fache erhöht wird¹¹². In Deutschland leiden 4,7% der Erwachsenen unter einer chronischen Herzinsuffizienz, wobei Frauen mit 5% etwas häufiger betroffen sind als Männer mit 4,2%. Ein deutlicher Anstieg der Prävalenz ist mit zunehmendem Alter zu verzeichnen, so dass in einem Alter von über 95 Jahren fast jeder Zweite erkrankt ist. Während das Geschlechterverhältnis bei erhaltener Ejektionsfraktion ausgeglichen ist, tritt eine verminderte Ejektionsfraktion häufiger bei Männern auf.¹¹³

Der Anstieg der Prävalenz der Herzinsuffizienz mit zunehmendem Alter steht somit im Einklang mit den Beobachtungen anderer Studien, ebenso wie die Tatsache, dass innerhalb der betrachteten Kohorte keine signifikanten Unterschiede im Geschlechterverhältnis beobachtet werden konnten. Überraschend ist die geringe Zahl betroffener Personen in der Gruppe der über 90-Jährigen. Hier besteht eine Diskrepanz zwischen der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung und bei den Studienteilnehmern, insbesondere vor dem Hintergrund des erwartungsgemäß erhöhten Schlaganfallrisikos bei chronischer Herzinsuffizienz. Dies könnte auf eine unzureichende Dokumentation der Vorerkrankung im Rahmen der stationären Aufnahme zurückzuführen sein.

Ein bekanntes persistierendes Foramen Ovale (kurz: PFO) war in der Vorgeschichte weniger Patienten dokumentiert. Darüber hinaus wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der erwarteten Häufigkeit beobachtet. Mit zunehmendem Alter nahm die Prävalenz eines PFO unter den Schlaganfallpatienten ab.

Die Angaben über die Prävalenz des PFO in der gesunden Allgemeinbevölkerung sind ungenau und variieren stark. Eine Studie mit einer kleinen Anzahl von Probanden, in der Schlaganfallpatienten mit einem Alter von unter 55 Jahren untersucht wurden, ergab, dass etwa 10% der Untersuchten ein bislang unbekanntes PFO aufwiesen¹¹⁴. Eine Arbeit, in der im Rahmen von Autopsien bei Patienten ohne kardiale Vorerkrankungen nach dem Vorhandensein eines PFO gesucht wurde, ergab, dass

27% der Untersuchten betroffen waren. Die Prävalenz nahm mit zunehmendem Alter ab¹¹⁵. Neuere Untersuchungen gehen ebenfalls davon aus, dass 20-34% der Menschen innerhalb der Allgemeinbevölkerung ein PFO aufweisen¹¹⁶. Bei den meisten Erwachsenen handelt es sich um einen Zufallsbefund im Rahmen einer sonographischen Untersuchung des Herzens. Der Großteil bleibt jedoch aufgrund fehlender Symptomatik unentdeckt.¹¹⁷ Dies könnte auch die geringe Zahl an Fällen in der vorliegenden Arbeit erklären, bei denen ein PFO bereits vor Auftreten des Schlaganfalls bekannt war.

In einer Studie aus dem Jahr 2020 konnte bei knapp 37% der Schlaganfallpatienten, bei denen nach einem PFO gesucht wurde, dieses auch diagnostiziert werden. Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Häufigkeit festgestellt werden.⁸³ Bereits eine Untersuchung aus dem Jahr 1988 kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei 40% der Personen, die von einem kryptogenen Schlaganfall betroffen waren, konnte nachträglich ein PFO diagnostiziert werden.¹¹⁴ Aufgrund der geringen Stichprobengröße ist dieses Ergebnis jedoch kritisch zu betrachten.

Bei kryptogenen Schlaganfällen, bei denen nachträglich ein PFO diagnostiziert wird, lässt sich nicht immer eindeutig feststellen, inwieweit das PFO oder andere Risikofaktoren für die Entstehung des Schlaganfalls ursächlich waren. Insgesamt ist umstritten, ob ein PFO die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls begünstigen kann.^{118, 119} Obwohl es Hinweise darauf gibt, dass ein PFO bei Männern mit Schlaganfällen unbekannter Ursache häufiger nachgewiesen werden kann¹²⁰, ist nicht ausreichend erforscht, inwiefern geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen.

4.4.3 Vorhofflimmern

Bei Frauen in der Gruppe der Patienten zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr konnte ein signifikanter geschlechtsspezifischer Unterschied hinsichtlich der erwarteten Häufigkeit eines Vorhofflimmerns in der medizinischen Vorgeschichte beobachtet werden. Für Frauen dieses Alters war es wahrscheinlicher, zum Zeitpunkt des Schlaganfalls an dieser Herzrhythmusstörung zu leiden (OR = 1,437; 95%-KI: 1,293-1,598). Gleichzeitig wurde in dieser Arbeit ein deutlicher Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter beobachtet.

Ein unbehandeltes Vorhofflimmern kann das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, um das Fünffache erhöhen¹²¹. Gleichzeitig stellen ischämische Schlaganfälle in einigen Fällen die erste klinische Manifestation eines nicht diagnostizierten Vorhofflimmerns dar.¹²²

Schätzungen zufolge leiden weltweit etwa 34 Millionen Menschen an einem Vorhofflimmern, wobei von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen wird²⁸. Andere Untersuchungen gehen, insbesondere aufgrund dieser unerkannten Ereignisse, von deutlich höheren Zahlen aus¹²³. Neben dem Alter, dem BMI und kardiovaskulären Vorerkrankungen, ist vor allem das männliche Geschlecht mit einem erhöhten Risiko für ein Vorhofflimmern assoziiert¹²⁴.

Interessanterweise findet sich sowohl in der Literatur als auch im Rahmen dieser Arbeit eine höhere Prävalenz von Vorhofflimmern bei weiblichen Schlaganfallpatienten. In der Altersgruppe der 71- bis 90-jährigen Patienten, die in dieser Untersuchung berücksichtigt wurden, litten Frauen signifikant häufiger an einem Vorhofflimmern als Männer. Im Rahmen einer Studie wurde beobachtet, dass es für weibliche Schlaganfallpatientinnen 1,5-mal wahrscheinlicher war, an einem Vorhofflimmern zu leiden⁸³. In einer Metaanalyse mit über 900.000 Patienten wurde festgestellt, dass insbesondere Frauen mit Vorhofflimmern in einem Alter von über 65 Jahren einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko ausgesetzt waren¹²⁵. Dabei ist das weibliche Geschlecht möglicherweise eher ein altersabhängiger Modifikator des Schlaganfallrisikos als ein unabhängiger Risikofaktor. Eine schwedische Studie aus dem Jahr 2012 ergab, dass betroffene Frauen ohne zusätzliche Risikofaktoren ein ähnliches Schlaganfallrisiko aufwiesen wie Männer¹²⁶. Sobald jedoch andere Faktoren hinzukamen, hatten weibliche Patientinnen ein signifikant höheres Risiko als männliche, einen Schlaganfall zu erleiden¹²⁷. Diese Erkenntnis beeinflusst auch das weitere Vorgehen nach der Diagnose eines Vorhofflimmerns. Der etablierte *CHA₂DS₂-VASc-Score* dient der Bewertung des Risikos thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit Vorhofflimmern und berücksichtigt auch das weibliche Geschlecht als Modifikator des Risikos¹²⁸. Der genaue Mechanismus, der zu einem erhöhten Risiko führt, ist nicht vollständig bekannt. Am ehesten handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen. Anatomische Unterschiede, Geschlechtshormone, soziale Faktoren, atypische Symptome, unterschiedliche Risikofaktorprofile, aber auch Differenzen im therapeutischen Vorgehen bei einem Vorhofflimmern, können die Entstehung von ischämischen Schlaganfällen beeinflussen.¹²⁹ Trotz des höheren Schlaganfallrisikos älterer Frauen gibt es Hinweise darauf, dass Frauen mit Vorhofflimmern seltener eine Therapie mit oralen Antikoagulantien erhalten als Männer^{130, 131}. Die Gründe hierfür sind unklar und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Da ein unbehandeltes Vorhofflimmern das Risiko für die Entstehung von Schlaganfällen deutlich erhöht, sollten zukünftige Studien die Kausalität hinter den geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Häufigkeit des Vorhofflimmerns weiter beleuchten und eventuelle Benachteiligungen des weiblichen Geschlechts im Hinblick auf die therapeutischen Optionen analysieren.

4.5 Prämorbidies Funktionsniveau

Frauen in der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen hatten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls ein signifikant niedrigeres Funktionsniveau als Männer und wiesen häufiger einen mRS-Wert von > 1 auf ($Z = -10,19$, $p < 0,001$). Erwartungsgemäß nahm die Zahl der Personen mit einem auffälligen Wert bei beiden Geschlechtern mit dem Alter zu. Männliche Patienten im Alter von unter 31 Jahren waren signifikant häufiger von einem auffälligen Wert betroffen, wobei die Aussagekraft aufgrund der kleinen Anzahl der Betroffenen eingeschränkt ist.

Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen weitgehend mit den Resultaten anderer Studien überein. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2003 betrachtete das prämorbidies Funktionsniveau von 4499 Schlaganfallpatienten, ebenfalls gemessen mittels mRS. Neben der Erkenntnis, dass Frauen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls älter als Männer waren und häufiger in Pflegeeinrichtungen lebten, wiesen sie signifikant häufiger mRS-Werte im Bereich von zwei bis fünf auf.¹³² In einer Untersuchung, die einen Teil der Daten der *Framingham Heart Study* verwendete, wurde der Anteil der Patienten analysiert, der bereits vor dem Schlaganfall mit einer Behinderung lebte. Selbst nach Bereinigung um mögliche Störfaktoren, waren Frauen signifikant häufiger betroffen als Männer.¹³³ Eine Studie aus dem Jahr 2021 konnte beobachten, dass das prämorbidies Funktionsniveau den stärksten Prädiktor für das Entlassungsziel eines Patienten nach einem Schlaganfall darstellt, also maßgeblich Einfluss auf das Outcome besitzt¹³⁴. Gebrechlichkeit, das heißt die Unfähigkeit Stressoren zu kompensieren und die damit verbundenen Einschränkungen in Selbstständigkeit und Funktionsniveau¹³⁵, steht seit Langem im Verdacht, die Entstehung von vaskulären Erkrankungen zu begünstigen und die Mortalität zu erhöhen¹³⁶.

Die Abnahme des prämorbidies Funktionsniveaus mit zunehmendem Alter und die Beobachtung, dass Frauen häufiger betroffen waren als Männer, sind besonders relevant, da ein niedriger mRS-Wert auch die langfristige Prognose nach einem Schlaganfall negativ beeinflussen kann. In einer kleinen regionalen Studie aus dem Jahr 2019 wurde beobachtet, dass ein mRS > 1 die Wahrscheinlichkeit für ein

schlechtes Outcome um das 3,7-Fache erhöhte¹³⁷. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2017, in der die Mortalität und Komplikationen wie Harnwegsinfekte und Pneumonien nach einem Schlaganfall betrachtet wurden, ergab ebenfalls, dass ein Anstieg des mRS mit einem Anstieg der Sterblichkeit und der Zahl der Komplikationen verbunden war¹³⁸.

Die Vermutung liegt nahe, dass ein hohes prämorbid funktionelles Niveau dazu beitragen kann, die Mortalität und die Morbidität in Folge eines ischämischen Schlaganfalls zu verringern. Die Förderung der Selbstständigkeit älterer und gebrechlicher Patienten vor einem Schlaganfall und die Aufrechterhaltung ihres Funktionsniveaus auf dem höchstmöglichen Stand könnte eine präventive Wirkung besitzen. Insbesondere Frauen, die aktuellen Studien zufolge im höheren Alter signifikant häufiger auffällige mRS-Werte aufweisen als Männer, könnten von einer Optimierung ihrer Lebensverhältnisse profitieren.

4.6 Soziale Situation

4.6.1 Wohnsituation

21,08% der Männer und 38,74% der Frauen lebten zum Zeitpunkt des Schlaganfalls allein. Signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnten in allen Altersgruppen ab dem 30. Lebensjahr beobachtet werden. Interessanterweise konnte ein gegenläufiger Verlauf über die Altersspanne hinweg beobachtet werden.

Während Männer vor allem in jüngeren Jahren allein lebten (OR = 0,544; 95%-KI: 0,379-0,782), waren im höheren Alter vor allem Frauen betroffen. In der Gruppe der 70- bis 90-Jährigen war es für weibliche Patientinnen etwa dreimal wahrscheinlicher allein zu leben (OR = 3,287; 95%-KI: 2,926-3,692).

Diese Erkenntnisse stimmen weitgehend mit den Resultaten anderer Untersuchungen überein. Eine schwedische Studie mit knapp 20.000 Probanden ergab ebenfalls, dass es für Frauen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls dreimal wahrscheinlicher war, allein zu leben¹³⁹. Eine Unterteilung nach Altersgruppen erfolgte bei der Betrachtung allerdings nicht.

In Deutschland lebten im Jahr 2021 etwa 6 Millionen Menschen im Alter von über 65 Jahren allein. Davon waren etwa 4,3 Mio. weiblich.¹⁴⁰ Mögliche Gründe für die Diskrepanz zwischen den Geschlechtern sind vor allem das höhere Alter zum Zeitpunkt des Schlaganfalls und die höhere Lebenserwartung von Frauen, die daher

häufig den Tod ihres Partners erleben und anschließend keine neue Partnerschaft eingehen⁶⁵.

Allein zu leben, insbesondere wenn es mit sozialer Isolation und dem Gefühl von Einsamkeit einhergeht, kann negative Folgen für die betroffenen Personen mit sich bringen. Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017 analysierte die Ergebnisse verschiedener systematischer Reviews zu diesem Thema. Dabei wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Einsamkeit und einer erhöhten Gesamtmortalität sowie zwischen sozialer Isolation und kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet.¹⁴¹ Im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Arbeit ist es jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass Alleinleben und Einsamkeit oder soziale Isolation keinesfalls gleichgesetzt werden dürfen.

Trotzdem gibt Hinweise darauf, dass alleinlebende Schlaganfallpatienten die Inanspruchnahme von Hilfe in der Akutsituation hinauszögern oder im schlimmsten Fall nicht in Anspruch nehmen und damit diagnostische und therapeutische Maßnahmen unbeabsichtigt verzögern.

Eine Studie aus dem Jahr 2014 untersuchte mehr als 10.000 Schlaganfallpatienten über einen Zeitraum von fünf Jahren und beobachtete, dass alleinlebende Patienten signifikant älter und häufiger weiblich waren. Es war weniger wahrscheinlich, dass alleinlebende Patienten innerhalb von 2,5 Stunden im Krankenhaus eintrafen bzw. eine thrombolytische Therapie erhielten.¹⁴² Es ist zu berücksichtigen, dass diese Beobachtung, aufgrund veränderter zeitlicher Begrenzungen für die Durchführung einer Thrombolyse, nicht vollumfänglich auf die heutige Zeit übertragen werden kann. Dennoch sind das rechtzeitige Erkennen und die korrekte Interpretation von Schlaganfallsymptomen entscheidend für das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen und korrelieren mit einem früheren Eintreffen im Krankenhaus¹⁴³. Verzögerungen können möglicherweise noch durch die bereits erwähnte Prävalenz untypischer Symptome bei weiblichen Patienten vergrößert werden²³.

Auch die finanzielle Situation von Alleinstehenden sollte berücksichtigt werden. Insbesondere im Alter ist Armut auch in Deutschland weit verbreitet. 22,4% der Bevölkerung im Alter von über 80 Jahren sind von Einkommensarmut betroffen, wobei Frauen noch deutlich geringere finanzielle Mittel zur Verfügung stehen¹⁴⁴. Verwitwung kann zusätzlich dazu beitragen, dass Schlaganfallpatienten in eine finanzielle Notlage geraten. Eine Untersuchung der Deutschen Rentenversicherung aus dem Jahr 2022

zeigte, dass nach dem Tod des Partners die Wohnkostenbelastung des Hinterbliebenen zunehmen und das Armutsrisiko infolge dessen ansteigt¹⁴⁵. Darüber hinaus sind insbesondere ältere Personen häufig nicht in der Lage, finanzielle Mittel für Leistungen aufzubringen, die ihre Gesundheit fördern¹⁴⁶. Es ist allgemein anerkannt, dass ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert ist¹⁴⁷.

Neben den Verzögerungen und finanziellen Sorgen, die sich aus dem Alleinleben ergeben können, kann dies auch auf das Outcome und auf die Rehabilitation nach einem Schlaganfall einwirken. Soziale Isolation und fehlende Unterstützung durch ein soziales Umfeld stehen im Verdacht, die Ergebnisse durch eine geringere Compliance und erhöhten psychosozialen Stress negativ zu beeinflussen¹⁴⁸.

Um ältere und alleinlebende Menschen effektiv vor den Folgen eines Schlaganfalls schützen zu können, sind zukünftig weitere Untersuchungen notwendig. Auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede sollten weiterhin im Fokus stehen. Insbesondere Frauen können aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung und den daraus resultierenden sozialen Folgen eines Schlaganfalls gefährdet sein.

4.6.2 Versorgungssituation

Im Hinblick auf die Versorgungssituation wurde untersucht, inwieweit die Betroffenen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bereits pflegebedürftig waren. Zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr war es für Frauen etwa zweimal wahrscheinlicher, zum Zeitpunkt des Schlaganfalls pflegebedürftig zu sein (OR = 2,098; 95%-KI: 1,833-2,400). In allen anderen Altersgruppen konnten keine signifikanten Geschlechtsunterschiede beobachtet werden.

Eine Erhebung des statistischen Bundesamtes zeigt, dass in Deutschland im Jahr 2019 4,1 Mio. Menschen auf pflegerische Tätigkeiten angewiesen waren¹⁴⁹. 62% der Personen waren weiblich. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2003 beobachtete außerdem, dass Frauen zum Zeitpunkt des Schlaganfalls eher in Pflegeeinrichtungen lebten oder häusliche Unterstützung erhielten¹³⁹. Die Versorgungssituation ist eng mit dem prämorbidem Funktionsniveau verknüpft. Spätestens ab einem mRS-Wert von drei Punkten sind die Betroffenen auf Unterstützung bei der Bewältigung des Alltags angewiesen. Eine Studie aus dem Jahr 2020 zeigte, dass Frauen bereits vor dem Schlaganfall einen signifikant höheren Wert aufwiesen als Männer⁸³. Studien, die sich mit der Versorgungssituation von Schlaganfallpatienten vor der Erkrankung beschäftigen, existieren nur in geringer Zahl. Es ist unklar, inwieweit die

Pflegebedürftigkeit das Outcome des Schlaganfalls beeinflusst, da die Anwesenheit medizinisch geschulten Personals die Diagnosestellung möglicherweise beschleunigt¹⁵⁰, während Pflegebedürftigkeit mit einer höheren Zahl von Komorbiditäten und einem schlechteren Gesundheitszustand der Betroffenen korreliert, was den Verlauf negativ beeinflussen kann¹⁵¹.

4.7 Schwere des Schlaganfalls

Der Schweregrad des Schlaganfalls nahm mit dem Alter der Patienten deutlich zu. Ab dem 51. Lebensjahr waren Frauen signifikant häufiger von schweren Schlaganfällen betroffen als Männer. Zwischen dem 51. und 70. (OR = 1,895; 95%-KI: 1,516-2,369) sowie zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr (OR = 1,658; 95%-KI: 1,449-1,896) war es für weibliche Patienten deutlich wahrscheinlicher, mit einem NIHSS ≥ 16 aufgenommen zu werden.

Die Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen verschiedener Studien, die ebenfalls zu dem Schluss gelangen, dass Frauen deutlich häufiger schwere Schlaganfälle erleiden als Männer^{47, 152, 153}. Es ist jedoch zu beachten, dass das Alter und das prämorbid Funktionsniveau die wahrgenommene Schwere eines Schlaganfalls verzerren können. Es ist nicht abschließend geklärt, inwiefern das Geschlecht einen unabhängigen prognostischen Faktor für die Schwere eines Schlaganfalls darstellt¹⁵⁴.

Eine Studie wertete den NIHSS von 931 Patienten aus und kam zu dem Ergebnis, dass es nach Anpassung an demographische und klinische Variablen keinen Unterschied im Schweregrad zwischen den Geschlechtern gab¹⁵⁵. Auch eine Untersuchung aus dem Jahr 2018 konnte, nach Berücksichtigung von Alter und prämorbidem mRS, keine Unterschiede beobachten¹⁰⁰. Im Rahmen einer Arbeit aus dem Jahr 2012 konnte hingegen festgestellt werden, dass Frauen über 75 Jahren, auch nach Berücksichtigung des Alters und kardiovaskulärer Risikofaktoren, signifikant schwerere Schlaganfälle erlitten als Männer¹⁵⁶. Dies unterstreicht den dringenden Bedarf weiterer Untersuchungen unter Berücksichtigung möglicher Störvariablen.

Unter diesem Gesichtspunkt sind auch die Ergebnisse dieser Arbeit in ihrer Aussagekraft limitiert, da Vorerkrankungen, Risikofaktoren und prämorbid Funktionsniveau bei der Auswertung des Schweregrads nicht berücksichtigt wurden. Dennoch gilt der Schweregrad des Schlaganfalls als ein entscheidender Prädiktor für das Outcome¹⁵⁷. Unabhängig davon, inwieweit das weibliche Geschlecht den

Schweregrad direkt beeinflussen kann, ist zu beachten, dass Frauen aus verschiedensten Gründen häufiger schwere Schlaganfälle erleiden und daher auch langfristig stärker betroffen sind als männliche Patienten. Eine ausgeprägte Symptomatik kann Morbidität und Mortalität deutlich erhöhen¹⁵⁷, zu längeren Krankenhausaufenthalten¹⁵⁸ und infolge dessen zu weiteren Komplikationen wie Pneumonien oder Harnwegsinfekten führen¹⁵⁹.

4.8 Limitationen

Die Limitation dieser Arbeit liegt vor allem in ihrem retrospektiven Design. Die Sammlung der Daten erfolgte über einen Zeitraum von 16 Jahren (1. Juni 2004 bis 30. Juni 2020). Die Qualität der Daten und der Erhebung ist rückblickend nicht beurteilbar. Es müssen jedoch bestimmte Kriterien hinsichtlich der Vollständigkeit erfüllt werden, um den Status einer zertifizierten Stroke Unit zu erhalten. Diese Anforderungen werden von der Deutschen Schlaganfallgesellschaft festgelegt¹⁶⁰.

Darüber hinaus kann die stichwortbasierte Abfrage zur Fallauswahl dazu geführt haben, dass relevante Fälle übersehen wurden und somit nicht in die statistische Auswertung einfließen.

Für zukünftige Arbeiten wäre eine ausführlichere Untersuchung der einzelnen Variablen wünschenswert. Im Hinblick auf die vaskulären Risikofaktoren könnte eine genauere Aufschlüsselung zu aussagekräftigeren Ergebnissen führen. Bei der arteriellen Hypertonie wären Kenntnisse über den genauen Grad, den Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie über die Therapie hilfreich. Das Gleiche gilt für die Erkrankungen Diabetes mellitus Typ 2 und Hyperlipidämie. Ein schlecht eingestellter Diabetes mit einem entsprechend hohem HbA1c hat beispielsweise eine deutlich schlechtere Prognose und einen größeren Einfluss auf das Schlaganfallrisiko des Patienten^{161, 162}. Wünschenswert wäre auch eine genaue Dokumentation von Art und Umfang des Nikotinkonsums, um das Risiko besser bewerten zu können.

Die Erfassung der Vorerkrankungen und der sozialen Situation der Patienten beruht in erster Linie auf Patientenaussagen und Krankenakten, die zum Zeitpunkt des Schlaganfalls vorlagen. Die Richtigkeit der Angaben kann im Nachhinein nicht überprüft werden.

Insbesondere die Wohnsituation der Patienten sollte zukünftig genauer untersucht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei mögliche Ausprägungen berücksichtigt, die nur eine sehr oberflächliche Analyse der Situation der Betroffenen

erlauben. Alleinleben und Einsamkeit sind nicht zwangsläufig miteinander verbunden, aber auch das Leben in einer Gemeinschaft geht nicht unbedingt mit sozialer Unterstützung einher. Die Erfassung der persönlichen Wahrnehmung der sozialen Situation der Patienten ist für weitere Untersuchungen wünschenswert, da die Sterblichkeit von Einsamkeit und Alleinleben in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden kann¹⁶³. In ähnlicher Weise bietet sich auch eine genauere Betrachtung der Variable Pflegebedürftigkeit an. Auch hier wurden nur zwei mögliche Ausprägungen berücksichtigt. Abstufungen im Grad der Bedürftigkeit wurden nicht beachtet. Hinsichtlich der Schwere des Schlaganfalls sollte in zukünftigen Untersuchungen die bereits erwähnte Abhängigkeit vom prämorbidem Funktionsniveau und möglichen Vorerkrankungen berücksichtigt werden.

4.9 Schlussfolgerung

Unterscheiden sich Männer und Frauen über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer vaskulären Risikofaktoren?

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die vaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipidämie und der Konsum von Nikotin berücksichtigt. Insbesondere in der Altersgruppe der 71- bis 90-Jährigen konnten geschlechtsspezifische Unterschiede beobachtet werden. Während Männer dieses Alters häufiger an einer arteriellen Hypertonie und Hyperlipidämie litten, waren Frauen häufiger vom Diabetes mellitus betroffen. Darüber hinaus konsumierten Männer sowohl in der Altersgruppe der 51- bis 70-Jährigen als auch in der der 71- bis 90-Jährigen signifikant häufiger Nikotin als Frauen.

Unterscheiden sich Männer und Frauen über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer zerebrovaskulären und kardialen Vorerkrankungen?

Männer im Alter zwischen 71 und 90 Jahren litten signifikant häufiger an einer zerebrovaskulären Vorerkrankung als Frauen. In keiner anderen Altersgruppe konnten weitere geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz dieser Erkrankungsform beobachtet werden

Betrachtet man die kardialen Vorerkrankungen der Patienten, so hatten Männer zwischen dem 51. und 90. Lebensjahr signifikant häufiger einen Herzinfarkt erlitten oder waren an einer KHK erkrankt. Hinsichtlich dieser Erkrankung fand sich auch in

der Gruppe der 31- bis 50-Jährigen eine signifikante Häufung unter männlichen Schlaganfallpatienten. Von der häufigsten kardialen Arrhythmie, dem Vorhofflimmern, waren zwischen dem 71. und 90. Lebensjahr signifikant mehr Frauen betroffen.

Unterscheiden sich Männer und Frauen über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihres prämorbidem Funktionsniveaus?

Männer im Alter von 71 bis 90 Jahren wiesen signifikant häufiger als Frauen einen mRS mit einem Wert von < 1 auf, hatten entsprechend also ein höheres prämorbidem Funktionsniveau zum Zeitpunkt des Schlaganfalls. In allen anderen Altersgruppen konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet werden.

Unterscheiden sich Männer und Frauen über ihre Lebensspanne hinsichtlich ihrer sozialen Situation vor Eintritt des Schlaganfalls?

Während Männer im Alter von 31 bis 50 Jahren eher allein lebten als Frauen, lebten ab dem 51. Lebensjahr über alle Altersgruppen hinweg mehr weibliche Schlaganfallpatienten allein. Darüber hinaus waren Frauen im Alter von 71 bis 90 Jahren signifikant häufiger als Männer auf pflegerische Unterstützung angewiesen.

Unterscheiden sich Männer und Frauen über ihre Lebensspanne hinsichtlich des Schweregrads des Schlaganfalls zum Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus?

Frauen im Alter zwischen 51 und 90 Jahren wiesen bei Aufnahme im Krankenhaus signifikant häufiger einen NIHSS mit einem Wert von ≥ 16 entsprechend eines schweren Schlaganfalls auf. In allen anderen Altersgruppen wurden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen deutlich, dass es geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren, der Vorerkrankungen, des prämorbidem Funktionsniveau und der Schwere des Schlaganfalls sowie der sozialen Situation der Betroffenen gibt. Darüber hinaus konnten insbesondere die siebte und achte Lebensdekade als kritischer Zeitraum identifiziert werden, in dem diese Unterschiede

aufzutreten. Diese Ergebnisse stehen weitgehend im Einklang mit den Beobachtungen verschiedener Studien und unterstreichen das Vorhandensein von Differenzen zwischen den Geschlechtern in der medizinischen Vorgeschichte und die Notwendigkeit einer individuellen Betreuung zur Schlaganfallprävention, insbesondere im höheren Alter. Inwiefern diese Faktoren die Schwere des Schlaganfalls beeinflussen, oder ob Frauen möglicherweise unabhängig von Alter und Vorerkrankungen stärker betroffen sind als Männer, bedarf dabei weiterer Untersuchungen.

Hervorzuheben sind die beobachteten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der sozialen Situation, die das Schlaganfallereignis sowie die Phase der Rehabilitation maßgeblich beeinflussen können. Frauen könnten in dieser Hinsicht stärker benachteiligt sein als Männer.

Zusammenfassend zeigt diese Arbeit, dass sowohl das Geschlecht als auch das Alter die Entstehung von Schlaganfällen bezüglich verschiedener Risikofaktoren und Variablen maßgeblich beeinflussen können. Zudem macht sie deutlich, dass, angesichts der zunehmenden Alterung der Bevölkerung, eine individuelle, geschlechtsspezifische Betrachtung jedes Patienten notwendig ist, um mittels präventiver Maßnahmen die Entstehung von Schlaganfällen zu verhindern bzw. die Folgen im Interesse des Patienten sowie der Gesellschaft zu kontrollieren und zu reduzieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das weibliche Geschlecht wurde in der modernen Medizin über einen langen Zeitraum kaum berücksichtigt. Erst in den letzten Jahren zeigt sich ein Trend zu einer geschlechtsspezifischen Medizin. Die Vernachlässigung zeigt sich insbesondere in der Unterrepräsentation von Frauen in medizinischen Studien.

Wie bei vielen anderen Erkrankungen existieren auch bei Schlaganfällen geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf Häufigkeit, Ursachen, Symptomatik, Therapie und Outcome. Gleichzeitig stellen Schlaganfälle eine enorme Herausforderung für die Gesundheitssysteme dar. Weltweit ist auch in den kommenden Jahren mit steigenden Fallzahlen zu rechnen. Diese sind mit hohen Kosten sowohl für die Betroffenen als auch für die Gesellschaft verbunden.

Ziel dieser Arbeit war es, mithilfe der *Mannheimer Schlaganfalldatenbank* Risikofaktoren, Vorerkrankungen, prämorbid funktionelles Niveau, soziale Situation der Betroffenen und Schweregrad des Schlaganfalls zwischen Männern und Frauen hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede zu vergleichen.

Eine stichwortbasierte Abfrage der Datenbank für den Zeitraum von 2004 bis 2021 ergab 16.787 Datensätze. Nach Ausschluss irrelevanter Daten verblieben 11.003 Fälle für die weitere Auswertung. Zur Beantwortung der Fragestellungen wurden verschiedene Variablen herangezogen, darunter die funktionellen Scores mRS und NIHSS. Um eine Analyse der Daten über die Lebensspanne durchführen zu können, wurde die Patientenkohorte in Altersgruppen unterteilt.

Die Auswertung der Daten ergab, dass Frauen im Durchschnitt später Schlaganfälle erlitten als Männer, wobei insgesamt mehr Männer als Frauen betroffen waren. Bei Betrachtung der vaskulären Risikofaktoren zeigten sich in der Altersgruppe der 71- bis 90-Jährigen besonders ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede. Männer in dieser Altersgruppe litten häufiger an arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie und konsumierten häufiger Nikotin, während Frauen öfter von Diabetes mellitus Typ 2 betroffen waren.

Im Hinblick auf kardiale Vorerkrankungen hatten Männer in fast allen Altersgruppen ein höheres Risiko, bereits einen Herzinfarkt erlitten zu haben oder an einer KHK erkrankt zu sein. Im Gegensatz dazu klagten Frauen im höheren Alter häufiger über ein Vorhofflimmern.

Bei Betrachtung des prämorbidem Funktionsniveaus der Patienten wiesen Männer in der Altersgruppe der 71- bis 90-Jährigen häufiger einen mRS < 1 auf. Hinsichtlich der sozialen Situation lebten Frauen ab dem 51. Lebensjahr häufiger allein und waren in der Gruppe der 71- bis 90-Jährigen öfter auf pflegerische Unterstützung angewiesen. Gleichzeitig waren Frauen ab dem 51. Lebensjahr vermehrt von schweren Schlaganfällen betroffen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass insbesondere das 7. und 8. Lebensjahrzehnt als kritischer Zeitraum hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Schlaganfällen betrachtet werden kann. Dies steht weitgehend im Einklang mit den Beobachtungen verschiedener Studien und unterstreicht die Existenz von Unterschieden zwischen den Geschlechtern in der Krankengeschichte. Besonders hervorzuheben sind die Differenzen in der sozialen Situation, die sowohl das Auftreten als auch die langfristige Prognose nach einem Schlaganfall maßgeblich beeinflussen können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Mauvais-Jarvis F, Bairey Merz N, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero J-J, DeMeo DL, et al.: Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet*, 396: 565-582, 2020 10.1016/s0140-6736(20)31561-0
2. Clayton JA: Studying both sexes: a guiding principle for biomedicine. *FASEB J*, 30: 519-524, 2016 10.1096/fj.15-279554
3. bildundtonfabrik: Neo Magazin Royale: Gib Geld Jens, Available at: <http://gibgeldjens.de>. Accessed 10.12.2021
4. Mauvais-Jarvis F, Arnold AP, Reue K: A Guide for the Design of Pre-clinical Studies on Sex Differences in Metabolism. *Cell Metab*, 25: 1216-1230, 2017 10.1016/j.cmet.2017.04.033
5. Tokatli MR, Sisti LG, Marziali E, Nachira L, Rossi MF, Amantea C, et al.: Hormones and Sex-Specific Medicine in Human Physiopathology. *Biomolecules*, 12, 2022 10.3390/biom12030413
6. Gerdt E, Regitz-Zagrosek V: Sex differences in cardiometabolic disorders. *Nat Med*, 25: 1657-1666, 2019 10.1038/s41591-019-0643-8
7. Madla CM, Gavins FKH, Merchant HA, Orlu M, Murdan S, Basit AW: Let's talk about sex: Differences in drug therapy in males and females. *Adv Drug Deliv Rev*, 175: 113804, 2021 10.1016/j.addr.2021.05.014
8. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A: [Demographic change and disease rates: a projection until 2050]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 53: 417-426, 2010 10.1007/s00103-010-1050-y
9. Häufigste weibliche Todesursachen, Available at: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html;jsessionid=62671CFDA0A4811C4D4A58DDF1A1B7C0.live731#sprg229156. Accessed 22.10.2022
10. Häufigste männliche Todesursachen, Available at: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html;jsessionid=62671CFDA0A4811C4D4A58DDF1A1B7C0.live731#sprg229156. Accessed 22.10.2022
11. Feske SK: Ischemic Stroke. *Am J Med*, 134: 1457-1464, 2021 10.1016/j.amjmed.2021.07.027
12. Nouh A, Remke J, Ruland S: Ischemic posterior circulation stroke: a review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management. *Front Neurol*, 5: 30, 2014 10.3389/fneur.2014.00030
13. Busch MA, Kuhnert R: 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2: 70-76, 2017 10.17886/RKI-GBE-2017-010
14. Klingelhöfer J: Ischämische ZNS-Erkrankungen. In: *Klinikleitfaden Neurologie*. 2021, pp 249-309
15. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B, et al.: Gesundheitliche Lage von Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse zu ausgewählten Indikatoren der Studie GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring*, 6: 3-23, 2021 10.25646/8456
16. Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A: [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 656-660, 2013 10.1007/s00103-012-1659-0

17. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12, Reihe 4. 2017. Artikelnummer 2120400157004.,
18. Ding Q, Liu S, Yao Y, Liu H, Cai T, Han L: Global, Regional, and National Burden of Ischemic Stroke, 1990-2019. *Neurology*, 98: e279-e290, 2022 10.1212/WNL.0000000000013115
19. Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J: Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*, 5: 17-25, 2020 10.1177/2396987319883160
20. Roy-O'Reilly M, McCullough LD: Age and Sex Are Critical Factors in Ischemic Stroke Pathology. *Endocrinology*, 159: 3120-3131, 2018 10.1210/en.2018-00465
21. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T, Hesse Stroke Study G: The projected burden of stroke in the German federal state of Hesse up to the year 2050. *Dtsch Arztebl Int*, 105: 467-473, 2008 10.3238/arztebl.2008.0467
22. Poorthuis MH, Algra AM, Algra A, Kappelle LJ, Klijn CJ: Female- and Male-Specific Risk Factors for Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 74: 75-81, 2017 10.1001/jamaneurol.2016.3482
23. Ali M, van Os HJA, van der Weerd N, Schoones JW, Heymans MW, Kruyt ND, et al.: Sex Differences in Presentation of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*, 53: 345-354, 2022 10.1161/STROKEAHA.120.034040
24. Bushnell C, Howard VJ, Lisabeth L, Caso V, Gall S, Kleindorfer D, et al.: Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *The Lancet Neurology*, 17: 641-650, 2018 10.1016/s1474-4422(18)30201-1
25. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al.: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24: 35-41, 1993 10.1161/01.str.24.1.35
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet*, 376: 112-123, 2010 10.1016/s0140-6736(10)60834-3
27. Kornej J, Borschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB: Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century: Novel Methods and New Insights. *Circ Res*, 127: 4-20, 2020 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340
28. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al.: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, 129: 837-847, 2014 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119
29. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, et al.: Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Bmj*, 532: h7013, 2016 10.1136/bmj.h7013
30. Bahit MC, Kochar A, Granger CB: Post-Myocardial Infarction Heart Failure. *JACC Heart Fail*, 6: 179-186, 2018 10.1016/j.jchf.2017.09.015
31. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Adnet F, et al.: Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*, 123: 1587-1593, 2011 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661
32. Valls J, Peiro-Chamarro M, Cambray S, Molina-Seguín J, Benabdelhak I, Purroy F: A Current Estimation of the Early Risk of Stroke after Transient Ischemic

- Attack: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Intervention Studies. *Cerebrovasc Dis*, 43: 90-98, 2017 10.1159/000452978
33. Lin B, Zhang Z, Mei Y, Wang C, Xu H, Liu L, et al.: Cumulative risk of stroke recurrence over the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*, 42: 61-71, 2021 10.1007/s10072-020-04797-5
34. Cipolla MJ, Liebeskind DS, Chan SL: The importance of comorbidities in ischemic stroke: Impact of hypertension on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*, 38: 2129-2149, 2018 10.1177/0271678X18800589
35. Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al.: Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398: 957-980, 2021 10.1016/s0140-6736(21)01330-1
36. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al.: Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135: e146-e603, 2017 10.1161/cir.0000000000000485
37. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, et al.: [Prevalence of dyslipidemia among adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 661-667, 2013 10.1007/s00103-013-1670-0
38. Giralt D, Domingues-Montanari S, Mendioroz M, Ortega L, Maisterra O, Perea-Gainza M, et al.: The gender gap in stroke: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*, 125: 83-90, 2012 10.1111/j.1600-0404.2011.01514.x
39. Zeiher J, Kuntz B, Lange C: Rauchen bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(2): 59 – 65, 2017 10.17886/RKI-GBE-2017-030
40. Neuhauser H, Kuhnert R, Born S: 12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1): 57 – 63, 2017 10.17886/RKI-GBE-2017-007
41. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C: 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*, 2(1): 48 - 56, 2017 10.17886/RKI-GBE-2017-008
42. Pan B, Jin X, Jun L, Qiu S, Zheng Q, Pan M: The relationship between smoking and stroke: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98: e14872, 2019 10.1097/MD.00000000000014872
43. Carcel C, Woodward M, Wang X, Bushnell C, Sandset EC: Sex matters in stroke: A review of recent evidence on the differences between women and men. *Front Neuroendocrinol*, 59: 100870, 2020 10.1016/j.yfrne.2020.100870
44. Berglund A, Schenck-Gustafsson K, von Euler M: Sex differences in the presentation of stroke. *Maturitas*, 99: 47-50, 2017 10.1016/j.maturitas.2017.02.007
45. Colsch R, Lindseth G: Unique Stroke Symptoms in Women: A Review. *J Neurosci Nurs*, 50: 336-342, 2018 10.1097/JNN.0000000000000402
46. Strong B, Lisabeth LD, Reeves M: Sex differences in IV thrombolysis treatment for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 95: e11-e22, 2020 10.1212/WNL.00000000000009733
47. Phan HT, Reeves MJ, Blizzard CL, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, et al.: Sex Differences in Severity of Stroke in the INSTRUCT Study: a Meta-Analysis of Individual Participant Data. *J Am Heart Assoc*, 8: e010235, 2019 10.1161/JAHA.118.010235

48. Group GBDNDC: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol*, 16: 877-897, 2017 10.1016/S1474-4422(17)30299-5
49. Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B: Changes in functional outcome over the first year after stroke: an observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*, 46: 389-394, 2015 10.1161/STROKEAHA.114.006538
50. Christensen H, Bentsen L, Christensen L: Update on specificities of stroke in women. *La Presse Médicale*, 45: e409-e418, 2016 10.1016/j.lpm.2016.10.005
51. Gall S, Phan H, Madsen TE, Reeves M, Rist P, Jimenez M, et al.: Focused Update of Sex Differences in Patient Reported Outcome Measures After Stroke. *Stroke*, 49: 531-535, 2018 10.1161/STROKEAHA.117.018417
52. Robert Koch-Institut (Hrsg.) (2015) Kapitel 2.3.2: Schlaganfall. In: Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin, S. 43–50.
53. Ahnstedt H, McCullough LD, Cipolla MJ: The Importance of Considering Sex Differences in Translational Stroke Research. *Translational Stroke Research*, 7: 261-273, 2016 10.1007/s12975-016-0450-1
54. Broderick JP, Adeoye O, Elm J: Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials. *Stroke*, 48: 2007-2012, 2017 10.1161/STROKEAHA.117.017866
55. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ: Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging*, 8: 201-211, 2013 10.2147/CIA.S32405
56. Kwah LK, Diong J: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). *J Physiother*, 60: 61, 2014 10.1016/j.jphys.2013.12.012
57. Brott T, Adams HP, Jr., Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J, et al.: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*, 20: 864-870, 1989 10.1161/01.str.20.7.864
58. Hennerici MG, Kern R et al. S1-Leitlinie Diagnostik akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 27.09.2021).
59. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, et al.: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke*, 37: 1179-1183, 2006 10.1161/01.STR.0000217450.21310.90
60. Palm F, Urbanek C, Rose S, Buggle F, Bode B, Hennerici MG, et al.: Stroke Incidence and Survival in Ludwigshafen am Rhein, Germany: the Ludwigshafen Stroke Study (LuSSt). *Stroke*, 41: 1865-1870, 2010 10.1161/STROKEAHA.110.592642
61. Girijala RL, Sohrabji F, Bush RL: Sex differences in stroke: Review of current knowledge and evidence. *Vasc Med*, 22: 135-145, 2017 10.1177/1358863X16668263
62. Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemela M, Broda G, et al.: Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*, 40: 2319-2326, 2009 10.1161/STROKEAHA.109.547869
63. Appelros P, Stegmayr B, Terent A: Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*, 40: 1082-1090, 2009 10.1161/STROKEAHA.108.540781

64. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS: Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*, 120: 472-495, 2017 10.1161/CIRCRESAHA.116.308398
65. Branyan TE, Sohrabji F: Sex differences in stroke co-morbidities. *Experimental Neurology*, 332, 2020 10.1016/j.expneurol.2020.113384
66. Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M: Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology*, 95: e2715-e2726, 2020 10.1212/WNL.0000000000010982
67. Li J, Yang SC, Moullaali TJ, Chen R, Woodward M, Carcel C, et al.: Sex differences in blood pressure after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*, 37: 1991-1999, 2019 10.1097/HJH.0000000000002116
68. Lei Z, Li S, Hu S, Ren L: Effects of Baseline Systolic Blood Pressure on Outcome in Ischemic Stroke Patients With Intravenous Thrombolysis Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurologist*, 25: 62-69, 2020 10.1097/NRL.0000000000000267
69. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A, Katsanos AH, Goyal N, Tsioufis K, et al.: Association of Elevated Blood Pressure Levels with Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke*, 21: 78-90, 2019 10.5853/jos.2018.02369
70. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M: Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*, 383: 1973-1980, 2014 10.1016/s0140-6736(14)60040-4
71. Zhao W, Katzmarzyk PT, Horswell R, Wang Y, Johnson J, Hu G: Sex differences in the risk of stroke and HbA(1c) among diabetic patients. *Diabetologia*, 57: 918-926, 2014 10.1007/s00125-014-3190-3
72. Gnatiuc L, Herrington WG, Halsey J, Tuomilehto J, Fang X, Kim HC, et al.: Sex-specific relevance of diabetes to occlusive vascular and other mortality: a collaborative meta-analysis of individual data from 980 793 adults from 68 prospective studies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 6: 538-546, 2018 10.1016/s2213-8587(18)30079-2
73. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, et al.: Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*, 55: 80-87, 2012 10.1007/s00125-011-2284-4
74. Donahue RP, Rejman K, Rafalson LB, Dmochowski J, Stranges S, Trevisan M: Sex differences in endothelial function markers before conversion to pre-diabetes: does the clock start ticking earlier among women? The Western New York Study. *Diabetes Care*, 30: 354-359, 2007 10.2337/dc06-1772
75. Schmidt C, Reitzle L, Dress J, Rommel A, Ziese T, Heidemann C: [Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 63: 93-102, 2020 10.1007/s00103-019-03068-9
76. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al.: Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 157: 107843, 2019 10.1016/j.diabres.2019.107843

77. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. *The Lancet*, 389: 2239-2251, 2017 10.1016/s0140-6736(17)30058-2
78. Milionis H, Ntaios G, Korompoki E, Vemmos K, Michel P: Statin-based therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis and critical overview. *Int J Stroke*, 15: 377-384, 2020 10.1177/1747493019873594
79. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al.: Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, 15: 913-924, 2016 10.1016/s1474-4422(16)30073-4
80. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T: A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control*, 3: 242-247, 1994 10.1136/tc.3.3.242
81. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al.: Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 389: 1885-1906, 2017 10.1016/s0140-6736(17)30819-x
82. Zeiher J, Finger JD, Kuntz B, Hoebel J, Lampert T, Starker A: [Trends in smoking among adults in Germany : Evidence from seven population-based health surveys from 1991-2015]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 61: 1365-1376, 2018 10.1007/s00103-018-2817-9
83. Medlin F, Amiguet M, Eskandari A, Michel P: Sex differences in acute ischaemic stroke patients: clinical presentation, causes and outcomes. *Eur J Neurol*, 27: 1680-1688, 2020 10.1111/ene.14299
84. Roach RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OM: Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*: CD011054, 2015 10.1002/14651858.CD011054.pub2
85. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, Chen Y, Crowther M, Garcia D, et al.: Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 8: e012877, 2019 10.1161/jaha.119.012877
86. Muezzinler A, Mons U, Gellert C, Schottker B, Jansen E, Kee F, et al.: Smoking and All-cause Mortality in Older Adults: Results From the CHANCES Consortium. *Am J Prev Med*, 49: e53-e63, 2015 10.1016/j.amepre.2015.04.004
87. Shahjouei S, Sadighi A, Chaudhary D, Li J, Abedi V, Holland N, et al.: A 5-Decade Analysis of Incidence Trends of Ischemic Stroke After Transient Ischemic Attack: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 78: 77-87, 2021 10.1001/jamaneurol.2020.3627
88. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al.: Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 40: 2276-2293, 2009 10.1161/STROKEAHA.108.192218
89. Johnston SC, Fayad PB, Gorelick PB, Hanley DF, Shwayder P, van Husen D, et al.: Prevalence and knowledge of transient ischemic attack among US adults. *Neurology*, 60: 1429-1434, 2003 10.1212/01.wnl.0000063309.41867.0f

90. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al.: Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*, 36: 720-723, 2005 10.1161/01.STR.0000158917.59233.b7
91. Kokubo Y: Epidemiology of transient ischemic attack. *Front Neurol Neurosci*, 33: 69-81, 2014 10.1159/000351892
92. Kolmos M, Christoffersen L, Kruuse C: Recurrent Ischemic Stroke - A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 30: 105935, 2021 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105935
93. Hankey GJ: Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*, 13: 178-194, 2014 10.1016/s1474-4422(13)70255-2
94. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM: Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *The Lancet Neurology*, 6: 487-493, 2007 10.1016/s1474-4422(07)70107-2
95. van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJM: Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 9: 167-176, 2010 10.1016/s1474-4422(09)70340-0
96. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ: Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 59: 205-209, 2002 10.1212/wnl.59.2.205
97. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T: Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*, 18: 111-116, 2004 10.1159/000079258
98. Zia E, Engstrom G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H: Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 40: 3567-3573, 2009 10.1161/STROKEAHA.109.556324
99. Gattringer T, Ferrari J, Knoflach M, Seyfang L, Horner S, Niederkorn K, et al.: Sex-related differences of acute stroke unit care: results from the Austrian stroke unit registry. *Stroke*, 45: 1632-1638, 2014 10.1161/STROKEAHA.114.004897
100. Baptista D, Abreu P, Azevedo E, Magalhaes R, Correia M: Sex Differences in Stroke Incidence in a Portuguese Community-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27: 3115-3123, 2018 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.005
101. Ulvenstam A, Kajermo U, Modica A, Jernberg T, Soderstrom L, Moe T: Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 1 year after an acute myocardial infarction. *Stroke*, 45: 3263-3268, 2014 10.1161/STROKEAHA.114.005770
102. Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Williams J, Rayner M, Townsend N: The epidemiology of cardiovascular disease in the UK 2014. *Heart*, 101: 1182-1189, 2015 10.1136/heartjnl-2015-307516
103. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA: [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56: 650-655, 2013 10.1007/s00103-013-1666-9
104. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.: Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141: e139-e596, 2020 10.1161/CIR.0000000000000757

105. El-Shetry M, Mahfouz R, Frere AF, Abdeldayem M: The interplay between atrial fibrillation and acute myocardial infarction. *Br J Hosp Med (Lond)*, 82: 1-9, 2021 10.12968/hmed.2020.0584
106. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A: The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke. *Cardiol Clin*, 34: 255-268, 2016 10.1016/j.ccl.2015.12.002
107. Zusman O, Amit G, Gilutz H, Zahger D: The significance of new onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*, 101: 17-22, 2012 10.1007/s00392-011-0357-5
108. Lee JH, Kim SH, Lee W, Cho Y, Kang SH, Park JJ, et al.: New-onset paroxysmal atrial fibrillation in acute myocardial infarction: increased risk of stroke. *BMJ Open*, 10: e039600, 2020 10.1136/bmjopen-2020-039600
109. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M: Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37: 3232-3245, 2016 10.1093/eurheartj/ehw334
110. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL: Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*, 54: 288-294, 2000 10.1212/wnl.54.2.288
111. Caldwell JC, Mamas MA, Neyses L, Garratt CJ: What are the thromboembolic risks of heart failure combined with chronic or paroxysmal AF? *J Card Fail*, 16: 340-347, 2010 10.1016/j.cardfail.2009.12.004
112. Hausler KG, Laufs U, Endres M: [Neurological aspects of chronic heart failure]. *Nervenarzt*, 82: 733-742, 2011 10.1007/s00115-010-3093-6
113. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 3. 2019 [cited: 2022-11-21]. DOI: 10.6101/AZQ/000482.,
114. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczac M, et al.: Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*, 318: 1148-1152, 1988 10.1056/nejm198805053181802
115. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD: Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*, 59: 17-20, 1984 10.1016/s0025-6196(12)60336-x
116. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM: Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol*, 8: 148-160, 2011 10.1038/nrcardio.2010.224
117. Giblett JP, Williams LK, Kyranis S, Shapiro LM, Calvert PA: Patent Foramen Ovale Closure: State of the Art. *Interv Cardiol*, 15: e15, 2020 10.15420/icr.2019.27
118. Jumaa MA, Wechsler LR: Management of patent foramen ovale and stroke. *Curr Treat Options Neurol*, 12: 483-491, 2010 10.1007/s11940-010-0097-2
119. Katsanos AH, Spence JD, Bogiatzi C, Parissis J, Giannopoulos S, Frogoudaki A, et al.: Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 45: 3352-3359, 2014 10.1161/STROKEAHA.114.007109
120. Nedeltchev K, Wiedmer S, Schwerzmann M, Windecker S, Haefeli T, Meier B, et al.: Sex differences in cryptogenic stroke with patent foramen ovale. *Am Heart J*, 156: 461-465, 2008 10.1016/j.ahj.2008.04.018
121. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C, et al.: 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation

- developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42: 373-498, 2021 10.1093/eurheartj/ehaa612
122. Lubitz SA, Yin X, McManus DD, Weng LC, Aparicio HJ, Walkey AJ, et al.: Stroke as the Initial Manifestation of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Stroke*, 48: 490-492, 2017 10.1161/STROKEAHA.116.015071
 123. Friberg L, Bergfeldt L: Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*, 274: 461-468, 2013 10.1111/joim.12114
 124. Schnabel RB, Johannsen SS, Wild PS, Blankenberg S: [Prevalence and risk factors of atrial fibrillation in Germany : data from the Gutenberg Health Study]. *Herz*, 40: 8-15, 2015 10.1007/s00059-014-4199-6
 125. Marzona I, Proietti M, Farcomeni A, Romiti GF, Romanazzi I, Raparelli V, et al.: Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int J Cardiol*, 269: 182-191, 2018 10.1016/j.ijcard.2018.07.044
 126. Friberg L, Benson L, Rosenqvist M, Lip GY: Assessment of female sex as a risk factor in atrial fibrillation in Sweden: nationwide retrospective cohort study. *BMJ*, 344: e3522, 2012 10.1136/bmj.e3522
 127. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, Larsen TB, Lip GYH: Female Sex Is a Risk Modifier Rather Than a Risk Factor for Stroke in Atrial Fibrillation: Should We Use a CHA(2)DS(2)-VA Score Rather Than CHA(2)DS(2)-VASc? *Circulation*, 137: 832-840, 2018 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029081
 128. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ: Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137: 263-272, 2010 10.1378/chest.09-1584
 129. Kostopoulou A, Zeljko HM, Bogossian H, Ciudin R, Costa F, Heijman J, et al.: Atrial fibrillation-related stroke in women: Evidence and inequalities in epidemiology, mechanisms, clinical presentation, and management. *Clin Cardiol*, 43: 14-23, 2020 10.1002/clc.23284
 130. Islam S, Dover DC, Daniele P, Hawkins NM, Humphries KH, Kaul P, et al.: Sex Differences in the Management of Oral Anticoagulation and Outcomes for Emergency Department Presentation of Incident Atrial Fibrillation. *Ann Emerg Med*, 2022 10.1016/j.annemergmed.2022.03.010
 131. Yong CM, Tremmel JA, Lansberg MG, Fan J, Askari M, Turakhia MP: Sex Differences in Oral Anticoagulation and Outcomes of Stroke and Intracranial Bleeding in Newly Diagnosed Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc*, 9: e015689, 2020 10.1161/JAHA.120.015689
 132. Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CD, et al.: Sex differences in the clinical presentation, resource use, and 3-month outcome of acute stroke in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry. *Stroke*, 34: 1114-1119, 2003 10.1161/01.STR.0000068410.07397.D7
 133. Petrea RE, Beiser AS, Seshadri S, Kelly-Hayes M, Kase CS, Wolf PA: Gender differences in stroke incidence and poststroke disability in the Framingham heart study. *Stroke*, 40: 1032-1037, 2009 10.1161/STROKEAHA.108.542894
 134. de Berker H, de Berker A, Aung H, Duarte P, Mohammed S, Shetty H, et al.: Pre-stroke disability and stroke severity as predictors of discharge destination from an acute stroke ward. *Clin Med (Lond)*, 21: e186-e191, 2021 10.7861/clinmed.2020-0834

135. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB: A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *The Lancet*, 353: 205-206, 1999 10.1016/s0140-6736(98)04402-x
136. Singh M, Stewart R, White H: Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 35: 1726-1731, 2014 10.1093/eurheartj/ehu197
137. Al Khathaami AM, Al Bdah B, Alnosair A, Alturki A, Alrebdi R, Alwayili S, et al.: Predictors of poor outcome in embolic stroke of undetermined source. *Neurosciences (Riyadh)*, 24: 164-167, 2019 10.17712/nsj.2019.3.20190005
138. Quinn TJ, Taylor-Rowan M, Coyte A, Clark AB, Musgrave SD, Metcalf AK, et al.: Pre-Stroke Modified Rankin Scale: Evaluation of Validity, Prognostic Accuracy, and Association with Treatment. *Front Neurol*, 8: 275, 2017 10.3389/fneur.2017.00275
139. Glader EL, Stegmayr B, Norrving B, Terent A, Hulter-Asberg K, Wester PO, et al.: Sex differences in management and outcome after stroke: a Swedish national perspective. *Stroke*, 34: 1970-1975, 2003 10.1161/01.STR.0000083534.81284.C5
140. Mikrozensus: Alleinstehende nach Alter, Geschlecht und Gebietsstand, Available at: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Tabellen/4-1-alleinstehende.html>. Accessed 03.03.2023
141. Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, Turner V, Turnbull S, Valtorta N, et al.: An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health*, 152: 157-171, 2017 10.1016/j.puhe.2017.07.035
142. Reeves MJ, Prager M, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK: Impact of living alone on the care and outcomes of patients with acute stroke. *Stroke*, 45: 3083-3085, 2014 10.1161/STROKEAHA.114.006520
143. Nagao Y, Nakajima M, Inatomi Y, Ito Y, Kouzaki Y, Wada K, et al.: Pre-Hospital Delay in Patients with Acute Ischemic Stroke in a Multicenter Stroke Registry: K-PLUS. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 29: 105284, 2020 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105284
144. Fey J, Wagner M: Das Einkommen der Hochaltrigen in Deutschland. *D80+ Kurzberichte*, 2, 2021
145. Lozano Alcántara A, Engstler, H., Romeu Gordo, L., Vogel, C.: Der Einfluss von Verwitwung auf die Wohnkostenbelastung im Alter. *Deutsche Rentenversicherung*, 77: 162-191, 2022
146. Carney MT, Fujiwara J, Emmert BE, Jr., Liberman TA, Paris B: Elder Orphans Hiding in Plain Sight: A Growing Vulnerable Population. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2016: 4723250, 2016 10.1155/2016/4723250
147. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menvielle G, Leinsalu M, et al.: Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*, 358: 2468-2481, 2008 10.1056/NEJMsa0707519
148. Boden-Albala B, Litwak E, Elkind MS, Rundek T, Sacco RL: Social isolation and outcomes post stroke. *Neurology*, 64: 1888-1892, 2005 10.1212/01.Wnl.0000163510.79351.Af
149. Statistisches Bundesamt (Hrsg.). Pflegestatistik: Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung: Deutschlandergebnisse. 2020
150. Adelman EE, Meurer WJ, Nance DK, Kocan MJ, Maddox KE, Morgenstern LB, et al.: Stroke awareness among inpatient nursing staff at an academic medical center. *Stroke*, 45: 271-273, 2014 10.1161/STROKEAHA.113.002905

151. Sennfalt S, Pihlsgard M, Petersson J, Norrving B, Ullberg T: Long-term outcome after ischemic stroke in relation to comorbidity - An observational study from the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Eur Stroke J*, 5: 36-46, 2020 10.1177/2396987319883154
152. Santalucia P, Pezzella FR, Sessa M, Monaco S, Torgano G, Anticoli S, et al.: Sex differences in clinical presentation, severity and outcome of stroke: results from a hospital-based registry. *Eur J Intern Med*, 24: 167-171, 2013 10.1016/j.ejim.2012.10.004
153. Di Carlo A, Lamassa M, Consoli D, Inzitari D, Gall SL, Donnan G, et al.: Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology*, 75: 670-671; author reply 671, 2010 10.1212/WNL.0b013e3181ec68b5
154. Renoux C, Coulombe J, Li L, Ganesh A, Silver L, Rothwell PM, et al.: Confounding by Pre-Morbid Functional Status in Studies of Apparent Sex Differences in Severity and Outcome of Stroke. *Stroke*, 48: 2731-2738, 2017 10.1161/STROKEAHA.117.018187
155. Gall SL, Donnan G, Dewey HM, Macdonell R, Sturm J, Gilligan A, et al.: Sex differences in presentation, severity, and management of stroke in a population-based study. *Neurology*, 74: 975-981, 2010 10.1212/WNL.0b013e3181d5a48f
156. Olsen TS, Andersen ZJ, Andersen KK: Explaining poorer stroke outcomes in women: women surviving 3 months have more severe strokes than men despite a lower 3-month case fatality. *Gen Med*, 9: 147-153, 2012 10.1016/j.genm.2012.03.002
157. Rost NS, Bottle A, Lee JM, Randall M, Middleton S, Shaw L, et al.: Stroke Severity Is a Crucial Predictor of Outcome: An International Prospective Validation Study. *J Am Heart Assoc*, 5, 2016 10.1161/JAHA.115.002433
158. Kang JH, Bae HJ, Choi YA, Lee SH, Shin HI: Length of Hospital Stay After Stroke: A Korean Nationwide Study. *Ann Rehabil Med*, 40: 675-681, 2016 10.5535/arm.2016.40.4.675
159. Ingeman A, Andersen G, Hundborg HH, Svendsen ML, Johnsen SP: In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients. *Stroke*, 42: 3214-3218, 2011 10.1161/STROKEAHA.110.610881
160. Nabavi DG, Koennecke HC, Ossenbrink M, Grau A, Busse O, die Stroke Unit K, et al.: [Certification criteria for stroke units in Germany : Update 2018]. *Nervenarzt*, 90: 335-342, 2019 10.1007/s00115-018-0633-y
161. Lau LH, Lew J, Borschmann K, Thijs V, Ekinici EI: Prevalence of diabetes and its effects on stroke outcomes: A meta-analysis and literature review. *J Diabetes Investig*, 10: 780-792, 2019 10.1111/jdi.12932
162. Mitsios JP, Ekinici EI, Mitsios GP, Churilov L, Thijs V: Relationship Between Glycated Hemoglobin and Stroke Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 7, 2018 10.1161/JAHA.117.007858
163. Courtin E, Knapp M: Social isolation, loneliness and health in old age: a scoping review. *Health Soc Care Community*, 25: 799-812, 2017 10.1111/hsc.12311

7 TABELLARISCHER ANHANG

Aus dieser Arbeit ging folgende Publikation hervor:

Hoyer C, **Schlenker J**, Sandikci V, Ebert A, Wittayer M, Platten M, Szabo K. Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. *J Pers Med.* 2022 Feb 24;12(3):344. doi: 10.3390/jpm12030344. PMID: 35330344; PMCID: PMC8951678.

Article

Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women

Carolin Hoyer ^{1,2}, Jan Schlenker ¹, Vesile Sandikci ¹ , Anne Ebert ¹ , Matthias Wittayer ^{1,2}, Michael Platten ¹ and Kristina Szabo ^{1,2,*} 

- ¹ Department of Neurology, Medical Faculty Mannheim, Mannheim Center for Translational Neuroscience (MCTN), Heidelberg University, 68167 Mannheim, Germany; carolin.hoyer@umm.de (C.H.); j.schlenker@stud.uni-heidelberg.de (J.S.); vesile.sandikci@umm.de (V.S.); anne.ebert@umm.de (A.E.); matthias.wittayer@umm.de (M.W.); michael.platten@umm.de (M.P.)
- ² CCU Healthy Brain, Competence Network Preventive Medicine Baden-Württemberg, 68167 Mannheim, Germany
- * Correspondence: kristina.szabo@umm.de

Abstract: While the sexually dimorphic character of ischemic stroke has been acknowledged along several dimensions, age-specific sex disparities regarding pre-stroke characteristics in particular have received comparatively little attention. This study aimed to identify age-dependent associations between sex and risk factors, premorbidity, and living situation in patients with ischemic stroke to foster the continuing development of dedicated preventative strategies. In a retrospective single-center study, data of patients with acute ischemic stroke (AIS) admitted to the Department of Neurology, University Hospital Mannheim, Germany, between June 2004–June 2020 were included; AIS frequency, vascular risk factors, premorbidity, living situation, and stroke etiology were analyzed across sexes and different age spectra. From a total of 11,003 patients included in the study, 44.1% were female. Women aged >70–≤90 years showed a pronounced increase in stroke frequency, lived alone significantly more frequently, and had a significantly higher degree of pre-stroke disability than men; however, only hypertension and atrial fibrillation were more prevalent in women in this age segment. The seventh and eighth decades are a critical time in which the pre-stroke risk profile changes resulting in an increase in stroke morbidity in women. This emphasizes the relevance of and need for an approach to stroke prevention that is both targeted and integrative.

Keywords: stroke; sex; risk factors; pre-stroke disability



Citation: Hoyer, C.; Schlenker, J.; Sandikci, V.; Ebert, A.; Wittayer, M.; Platten, M.; Szabo, K. Sex-Specific Differences in Pre-Stroke Characteristics Reveal Vulnerability of Elderly Women. *J. Pers. Med.* **2022**, *12*, 344. <https://doi.org/10.3390/jpm12030344>

Academic Editor: Domenico Di Raimondo

Received: 19 January 2022
 Accepted: 22 February 2022
 Published: 24 February 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

As a leading cause of long-term disability, stroke generates a substantial medical and socio-economic load [1]. Even though age-adjusted mortality rates from the disease have decreased considerably over the last 30 years, stroke incidence has remained largely unchanged due to aging and global population growth [2]. In the context of demographic change, the burden of stroke is expected to distinctly rise in women as they are going to substantially outnumber men in the coming decades [3,4]. Age, however, is not the only factor contributing to disparities between men and women as regards stroke, which is now increasingly recognized as a sexually dimorphic disorder. This dimorphism manifests in different domains such as clinical presentation, treatment, and outcome [5,6]. There are several risk factors unique to women, such as pregnancy-associated hypertension and complications as well as oophorectomy [7]. However, modifiable risk factors and socio-behavioral aspects impact stroke etiology and pathomechanisms to a more relevant extent [8]. Hence, they represent central targets for prevention and have accordingly received increasing attention in the context of investigations focusing on sex-related differences [9]. There is, however, a relative paucity of, and need for research considering different domains

of sex-specific pre-stroke morbidity and functioning across the lifespan, which has been voiced to require a priori consideration in future investigations of acute stroke [10].

We thus set out to identify age-dependent associations between sex and risk factors, premorbidity, and living situation in patients with ischemic stroke to identify areas of need for future targeted preventative strategies.

2. Materials and Methods

We analyzed data from the Comprehensive Stroke Center database of the Department of Neurology, University Hospital Mannheim, Germany. The study was approved by the local ethics committee, consent was waived due to the retrospective design. The stroke database established at the Neurology Department in Mannheim in 2004 as a Microsoft Access database management system contains at present detailed information about more than 20,000 stroke patients. Each dataset is comprised of close to 100 variables, including demographic data, medical history, hospital admission details, functional scores (NIHSS, Barthel, modified Rankin Scale) at different time points, diagnosis, stroke type, therapeutic interventions, time course, and details of neuroimaging.

Patients with a diagnosis of acute ischemic stroke (AIS) admitted from 1 June 2004 to 30 June 2020 were included. Sex differences were compared in five distinct age categories (≤ 30 years; >30 and ≤ 50 years; >50 and ≤ 70 years; >70 and ≤ 90 years; and >90 years) regarding the frequency of AIS, pre-stroke disability assessed by the modified Rankin scale score, living situation, risk factors (hypertension, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking), and the presence of cerebral and cardiac vascular disease premorbidity. Stroke etiology utilizing a modification of the categories proposed by Amarenco et al. [11] (small vessel disease, atherosclerosis, cardiac source, embolic stroke of unknown source, other, unidentified cause) was also recorded.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics Version 27. Qualitative variables were compared using χ^2 test or Fisher's exact test, depending on expected cell frequencies. Group comparisons were analyzed by Mann-Whitney U test. Missing data were excluded from the analysis. Sporadically, there were missing values in a few variables. Skewing of the results is highly unlikely due to the extremely small number of missing values. Statistical significance is indicated by p values of <0.05 , odds ratios are given when applicable.

3. Results

A total of 11,003 patients were included in the study. The mean age of patients was 71.60 ± 13.30 years (range 10–105), 4857 patients (44.1%) were female.

Frequency of AIS. AIS frequency between men and women across the lifespan differed in all groups except for the >70 – ≤ 90 years range (≤ 30 years: $\chi^2 = 10.80$, $p = 0.001$; >30 – ≤ 50 years: $\chi^2 = 58.82$, $p < 0.001$; >50 – ≤ 70 years: $\chi^2 = 524.46$, $p < 0.001$; >90 years: $\chi^2 = 105.93$, $p < 0.001$). At either end of the age spectrum, absolute counts of stroke were higher in women than in men. Moreover, a pronounced increase of stroke frequency in women of ages >70 – ≤ 90 years was observed (Figure 1, left).

3.1. Living Situation

We identified a significant association between living situation and sex in age groups >30 – ≤ 50 years ($\chi^2 = 11.02$, $p = 0.001$, odds ratio (OR) = 0.54, confidence interval (CI): 0.38–0.78), >50 – ≤ 70 years ($\chi^2 = 22.83$, $p < 0.001$, OR = 1.48, CI: 1.26–1.74), >70 – ≤ 90 years ($\chi^2 = 419.86$, $p < 0.001$, OR = 3.29, CI: 2.93–3.69) and >90 years ($\chi^2 = 4.80$, $p = 0.028$, OR = 1.83, CI: 1.06–3.17). While less women than men lived alone until the age of 50, they did so significantly more frequently in age 50 and up (Figure 1, middle).

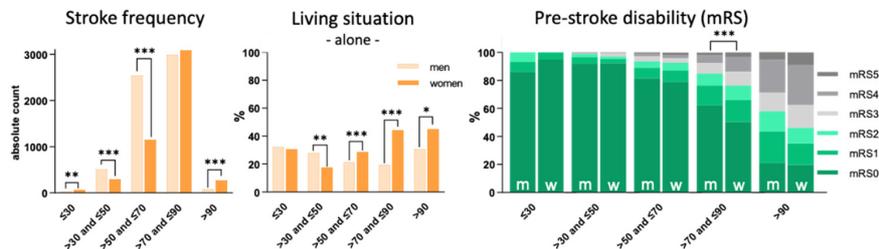


Figure 1. Absolute counts of acute ischemic stroke (left), relative frequencies of living alone (middle) and pre-stroke disability (right) in men and women across the age spectrum. mRS = modified Rankin scale, m = men, w = women; *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$.

3.2. Pre-Stroke Disability

Between $>70\text{--}\leq 90$ years of age, women had a significantly higher degree of pre-stroke disability than men ($Z = -10.18$, $p < 0.001$); no differences were found in other age groups (Figure 1, right).

3.3. Risk Factors

Except for hypertension, which was more frequently found in women $>70\text{--}\leq 90$ years, diabetes, hyperlipidemia, and smoking were more prevalent in men in this age segment. Further significant associations between male sex and hyperlipidemia and smoking were identified in ages $>30\text{--}\leq 50$ years and $>50\text{--}\leq 70$ years, respectively (Table 1).

3.4. Cerebral and Cardiac Vascular Premorbidity

Atrial fibrillation (AF) was significantly more prevalent in women ages $>70\text{--}\leq 90$ years, all other manifestations of premorbidity (stroke, heart attack, coronary heart disease) were more frequently found in men, as was vascular morbidity in younger patients if present (Table 1).

3.5. Stroke Etiology

The proportion of women with cardiac embolism as a cause of the stroke was significantly higher in the age segment $>70\text{--}\leq 90$ years. In addition, small vessel disease and atherosclerosis were significantly more frequent in men in this age group. Finally, in women aged $>30\text{--}\leq 50$ years, other etiologies were more frequently identified than in men (Table 2).

Table 1. Results for risk factors and cerebral and cardiac vascular disease premorbidly in men and women separated by age, *n* = 11,003.

Risk Factor	≤30		>30 and ≤50		>50 and ≤70		>70 and ≤90		p-Value [OR]						
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women							
Hypertension, <i>n</i> (%)	3 (10.3)	3 (5.0)	0.387 [0.46]	229 (44.6)	116 (39.3)	0.141 [0.80]	1945 (76.7)	897 (78.2)	0.303 [1.09]	2570 (86.0)	2274 (88.8)	0.001 ** [1.30]	68 (87.2)	237 (87.8)	0.888 [1.06]
Diabetes, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.7)	1.000 [1.02]	73 (14.2)	30 (10.2)	0.096 [0.68]	766 (30.2)	322 (28.1)	0.192 [0.90]	1021 (34.2)	971 (31.5)	0.026 * [0.88]	17 (21.8)	56 (20.7)	0.840 [0.94]
Hyperlipidemia, <i>n</i> (%)	4 (13.8)	4 (6.7)	0.430 [0.45]	150 (29.2)	50 (16.9)	<0.001 *** [0.49]	931 (36.7)	427 (37.2)	0.757 [1.02]	1060 (35.5)	1004 (32.5)	0.016 * [0.88]	18 (23.1)	59 (21.9)	0.818 [0.93]
Smoking, <i>n</i> (%)	10 (34.5)	18 (30.0)	0.669 [0.81]	225 (43.9)	119 (40.3)	0.330 [0.86]	790 (31.1)	298 (26.0)	0.001 ** [0.78]	239 (8.0)	131 (4.2)	<0.001 *** [0.51]	1 (1.3)	3 (1.1)	1.000 [0.86]
Premorbidly															
Stroke, <i>n</i> (%)	1 (3.4)	4 (6.7)	1.000 [2.00]	45 (8.8)	20 (6.8)	0.316 [0.76]	418 (16.5)	198 (17.3)	0.554 [1.06]	725 (24.3)	658 (21.3)	0.007 ** [0.85]	14 (17.9)	65 (24.1)	0.255 [1.45]
Heart Attack, <i>n</i> (%)	1 (3.4)	0 (0.0)	0.326 [0.97]	19 (3.7)	5 (1.7)	0.105 [0.45]	235 (9.3)	48 (4.2)	<0.001 *** [0.43]	365 (12.2)	204 (6.6)	<0.001 *** [0.51]	8 (10.3)	21 (7.8)	0.485 [0.74]
Atrial Fibrillation, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (1.7)	1.000 [1.02]	17 (3.3)	7 (2.4)	0.448 [0.71]	336 (13.2)	156 (13.6)	0.768 [1.03]	927 (31.0)	1211 (39.3)	<0.001 *** [1.44]	45 (57.7)	149 (55.2)	0.695 [0.90]
Coronary Heart Disease, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	25 (4.9)	3 (1.0)	0.004 ** [0.20]	328 (12.9)	88 (7.7)	<0.001 *** [0.56]	636 (21.3)	376 (12.2)	<0.001 *** [0.51]	12 (15.4)	33 (12.2)	0.463 [0.77]

*: *p* < 0.05, **: *p* < 0.01, ***: *p* < 0.001. Bold print indicates statistical significance.

Table 2. Results for stroke etiology in men and women separated by age, *n* = 11,003.

Stroke Etiology	≤50		>50 and ≤50		>50 and ≤70		>70 and ≤90		p-Value [OR]						
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women							
Small Vessel Disease, <i>n</i> (%)	3 (10.3)	5 (8.3)	0.712 [0.79]	113 (22.0)	64 (21.7)	0.912 [0.98]	668 (26.3)	283 (24.7)	0.287 [0.92]	566 (18.9)	518 (16.8)	0.029 * [0.86]	7 (9.0)	25 (9.3)	0.939 [1.03]
Atherosclerosis, <i>n</i> (%)	3 (10.3)	8 (13.3)	1.000 [1.33]	99 (19.3)	54 (18.3)	0.729 [0.94]	517 (20.4)	221 (19.3)	0.435 [0.93]	564 (18.9)	380 (12.3)	<0.001 *** [0.60]	3 (3.8)	19 (7.0)	0.431 [1.89]
Cardiac Source, <i>n</i> (%)	4 (13.8)	12 (20.0)	0.475 [1.56]	77 (15.0)	35 (11.9)	0.213 [0.76]	558 (22.0)	245 (21.4)	0.666 [0.96]	1057 (33.4)	1347 (43.7)	<0.001 *** [1.42]	48 (61.5)	160 (59.3)	0.718 [0.91]
ESUS, <i>n</i> (%)	6 (20.7)	15 (25.0)	0.654 [1.28]	60 (11.7)	36 (12.2)	0.830 [1.05]	280 (11.0)	139 (12.1)	0.438 [1.11]	281 (9.4)	295 (9.6)	0.830 [1.02]	6 (7.7)	21 (7.8)	0.980 [1.01]
Other, <i>n</i> (%)	7 (24.1)	9 (15.0)	0.293 [0.55]	59 (11.5)	52 (17.6)	0.015 * [1.65]	140 (5.5)	76 (6.6)	0.185 [1.21]	115 (3.8)	103 (3.3)	0.287 [0.86]	1 (1.3)	3 (1.1)	1.000 [0.86]
Unidentified Cause, <i>n</i> (%)	6 (20.7)	11 (18.3)	0.791 [0.86]	105 (20.5)	54 (18.3)	0.457 [0.87]	374 (14.7)	183 (16.0)	0.341 [1.10]	406 (13.6)	442 (14.3)	0.403 [1.06]	13 (16.7)	42 (15.6)	0.813 [0.92]

ESUS, embolic stroke of unknown source; *, *p* < 0.05, ***, *p* < 0.001. Bold print indicates statistical significance.

4. Discussion

Our study of over 11,000 individuals with acute ischemic stroke identified the age segment >70 years as an important demarcator of change in several characteristics pertinent to ischemic stroke. In addition to confirming the previously identified and roughly U-shaped course of hazard risk for stroke [12] with an upswing in women ages 70 and older, we also found elderly women with stroke to present with more severe pre-stroke disability. As regards vascular premorbidity, AF was more prevalent in women than in men, whereas prior stroke, heart attack, or coronary disease were more frequently found in men. This finding is in line with previous data of a greater risk for stroke in women than in men with AF and general risk increase after the age of 65 [13]. It is also concordant with our observation of significantly more frequent cases of a cardiac source as stroke etiology in women between 70 and 90 years of age.

The sex-difference in pre-stroke disability hence does not appear to be driven by cerebral or cardiac vascular premorbidity, but other conditions such as frailty where a considerable sex gap has been previously noted [14], with significantly more frequent disabling—but non-fatal—comorbidities in women than in men [15]. Moreover, due to their longer life expectancy, women are more likely to live alone, and social isolation, in turn, may yield additional adverse socio-behavioral and medical sequelae [16]. Financial hardship associated with widowhood further contributes to this adversity so that elder female orphans [17]—women without caregivers or family members assisting them in day-to-day affairs—are often unable to afford services needed to live in a comfortable manner and to adequately address their mental and physical health concerns. Other types of comorbidity such as a co-existent psychiatric disorder, may also contribute to higher degrees of actual or perceived social isolation. Notably, there is a distinct female predominance in depression prevalence [18], and associations between pre-existing depressive disorder as well as other psychiatric comorbidities with short- and long-term post-stroke outcomes [19,20] have been noted earlier, thus identifying another important area in need for interdisciplinary preventative strategies. Finally, previous studies found an association between living alone, risk of stroke [21] as well as a delayed presentation with symptoms of stroke [22]. This issue is even more complex when taking into account that women more often than men present with atypical clinical symptoms and signs [23] as well as with stroke mimics [24], which may impede straightforward diagnosis and treatment.

Among the risk factors recorded in our cohort, hypertension is the only one more frequent in women in the age segment >70–≤90 years. In light of the increasing prevalence of this disorder in women of advanced age [25] and recent work implicating that hypertension is associated with greater stroke risk in women than in men [26], effective treatment and control of hypertension is an essential component for stroke prevention in elderly women. A recent study identified important differences between young and older women regarding risk and lifestyle factors associated with stroke incidence and post-stroke functional impairment, necessitating age-dependent differential approaches in secondary and tertiary stroke prevention [27]. With all other vascular risk factors more frequently found in men aged >70–≤90 years, it is not surprising that strokes caused by large and small vessel disease show a distinct male predominance.

The changing patterns of certain sociodemographic and biomedical characteristics pertaining to sex differences in stroke should function as a call to action to improve prevention efforts targeting not only younger [28], but in particular elderly women in their seventies and eighties through targeted education and advice on age-appropriate manageable and sustainable lifestyle modifications as well as the included consideration of living environment and circumstances when it comes to the medical treatment of risk-increasing conditions. For example, technological advances in the last decade or so allow the more widespread utilization of telecare, which has been shown to positively impact on health-related quality of life measures of elder people living on their own [29]. Areas of potential benefit include devices to promote communication with family and friends, emergency assistance, and physical and mental well-being [30].

Limitations of our study are predominantly tied to its retrospective design where comprehensiveness and quality of the source data are of paramount importance. However, as a certified stroke unit, the stroke unit of University Medical Centre, Mannheim, Germany has to meet certain standards regarding the completeness of data required by the German Stroke Society [31]. More detailed information about the social situation, living circumstances, and, importantly, patients' perception of living alone would be desirable for future analyses. The latter point is relevant in that social isolation and loneliness differentially impact older-age mortality [32].

5. Conclusions

Our study highlights the relevance of the interplay of sex and age regarding certain pre-stroke characteristics such as comorbidity and the level of pre-stroke functioning, identifies the seventh and eighth decades as a critical time period in which these features undergo changes shaping the impact of stroke morbidity in women. It emphasizes the relevance of and the need for an approach to stroke prevention that is both targeted and holistic and contributes to the delivery of care in the spirit of 4P (personalized, predictive, preventative, participatory) medicine.

Author Contributions: Conceptualization, C.H. and K.S.; methodology, C.H., K.S., M.W. and A.E.; formal analysis, J.S. and V.S.; data curation, J.S. and M.W.; writing—original draft preparation, C.H.; writing—review and editing, K.S. and V.S.; visualization, J.S. and V.S.; supervision, M.P.; project administration, K.S.; funding acquisition, C.H., K.S. and M.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by grants from the state of Baden-Württemberg, Germany, for The Clinical Cooperation Unit Healthy Brain within the Competence Network Preventive Medicine and the project Baden-Württemberg Center for Digital Early Detection. The funding source was not involved in the scientific work.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of the Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University (protocol code 2013-813R-MA, date of approval 16 May 2013).

Informed Consent Statement: The study was approved by the local ethics committee, consent was waived due to the retrospective design.

Data Availability Statement: The data are available upon reasonable request from the senior author of the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Rajsic, S.; Gothe, H.; Borba, H.H.; Sroczynski, G.; Vujicic, J.; Toell, T.; Siebert, U. Economic burden of stroke: A systematic review on post-stroke care. *Eur. J. Health Econ.* **2019**, *20*, 107–134. [CrossRef] [PubMed]
2. Collaborators, G.B.D.S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: A systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet Neurol.* **2019**, *18*, 439–458.
3. United Nations Development Programme: Ageing, Older Persons and the 2030 Agenda for Sustainable Development. Available online: https://www.un.org/development/Desa/ageing/wpcontent/uploads/sites/24/2017/07/UNDP_AARP_HelpAge_International_AgeingOlderpersons-and-2030-Agenda-2.pdf (accessed on 22 December 2021).
4. European Commission: Eurostat. Available online: <https://ec.europa.eu/eurostat/documents/10186/10994376/DE-EN.pdf> (accessed on 22 December 2021).
5. Dahl, S.; Hjalmarsson, C.; Andersson, B. Sex differences in risk factors, treatment, and prognosis in acute stroke. *Womens Health* **2020**, *16*, 1745506520952039. [CrossRef]
6. Medlin, F.; Amiguet, M.; Eskandari, A.; Michel, P. Sex differences in acute ischaemic stroke patients: Clinical presentation, causes and outcomes. *Eur. J. Neurol.* **2020**, *27*, 1680–1688. [CrossRef] [PubMed]
7. Poorthuis, M.H.; Algra, A.M.; Algra, A.; Kappelle, L.J.; Klijn, C.J. Female- and male-specific risk factors for stroke: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* **2017**, *74*, 75–81. [CrossRef] [PubMed]
8. O'Donnell, M.J.; Chin, S.L.; Rangarajan, S.; Xavier, D.; Liu, L.; Zhang, H.; Rao-Melacini, P.; Zhang, X.; Pais, P.; Agapay, S.; et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (interstroke): A case-control study. *Lancet* **2016**, *388*, 761–775. [CrossRef]

9. Howard, V.J.; Madsen, T.E.; Kleindorfer, D.O.; Judd, S.E.; Rhodes, J.D.; Soliman, E.Z.; Kissela, B.M.; Safford, M.M.; Moy, C.S.; McClure, L.A.; et al. Sex and race differences in the association of incident ischemic stroke with risk factors. *JAMA Neurol.* **2019**, *76*, 179–186. [[CrossRef](#)]
10. Bushnell, C.; Howard, V.J.; Lisabeth, L.; Caso, V.; Gall, S.; Kleindorfer, D.; Chaturvedi, S.; Madsen, T.E.; Demel, S.L.; Lee, S.J.; et al. Sex differences in the evaluation and treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol.* **2018**, *17*, 641–650. [[CrossRef](#)]
11. Amarenco, P.; Bogousslavsky, J.; Caplan, L.R.; Donnan, G.A.; Hennerici, M.G. New approach to stroke subtyping: The a-s-c-o (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc. Dis.* **2009**, *27*, 502–508. [[CrossRef](#)]
12. Vyas, M.V.; Silver, F.L.; Austin, P.C.; Yu, A.Y.X.; Pequeno, P.; Fang, J.; Laupacis, A.; Kapral, M.K. Stroke incidence by sex across the lifespan. *Stroke* **2021**, *52*, 447–451. [[CrossRef](#)]
13. Marzona, I.; Proietti, M.; Farcomeni, A.; Romiti, G.F.; Romanazzi, I.; Raparelli, V.; Basili, S.; Lip, G.Y.H.; Nobili, A.; Roncaglioni, M.C. Sex differences in stroke and major adverse clinical events in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 993,600 patients. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *269*, 182–191. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Ahrenfeldt, L.J.; Moller, S.; Thinggaard, M.; Christensen, K.; Lindahl-Jacobsen, R. Sex differences in comorbidity and frailty in europe. *Int. J. Public Health* **2019**, *64*, 1025–1036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Crimmins, E.M.; Kim, J.K.; Sole-Auro, A. Gender differences in health: Results from share, elsa and hrs. *Eur. J. Public Health* **2011**, *21*, 81–91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Leigh-Hunt, N.; Bagguley, D.; Bash, K.; Turner, V.; Turnbull, S.; Valtorta, N.; Caan, W. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health* **2017**, *152*, 157–171. [[CrossRef](#)]
17. Carney, M.T.; Fujiwara, J.; Emmert, B.E., Jr.; Liberman, T.A.; Paris, B. Elder orphans hiding in plain sight: A growing vulnerable population. *Curr. Gerontol. Geriatr. Res.* **2016**, *2016*, 4723250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Wittchen, H.U.; Jacobi, F.; Rehm, J.; Gustavsson, A.; Svensson, M.; Jonsson, B.; Olesen, J.; Allgulander, C.; Alonso, J.; Faravelli, C.; et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2011**, *21*, 655–679. [[CrossRef](#)]
19. Hoyer, C.; Schmidt, H.L.; Kranaster, L.; Alonso, A. Impact of psychiatric comorbidity on the severity, short-term functional outcome, and psychiatric complications after acute stroke. *Neuropsychiatr. Dis. Treat* **2019**, *15*, 1823–1831. [[CrossRef](#)]
20. Taylor-Rowan, M.; Momoh, O.; Ayerbe, L.; Evans, J.J.; Stott, D.J.; Quinn, T.J. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **2019**, *49*, 685–696. [[CrossRef](#)]
21. Rutledge, T.; Linke, S.E.; Olson, M.B.; Francis, J.; Johnson, B.D.; Bittner, V.; York, K.; McClure, C.; Kelsey, S.F.; Reis, S.E.; et al. Social networks and incident stroke among women with suspected myocardial ischemia. *Psychosom. Med.* **2008**, *70*, 282–287. [[CrossRef](#)]
22. McCarron, M.O.; Armstrong, M.; McCarron, P. Potential for quality improvement of acute stroke management in a district general hospital. *Emerg. Med. J.* **2008**, *25*, 270–273. [[CrossRef](#)]
23. Lisabeth, L.D.; Brown, D.L.; Hughes, R.; Majersik, J.J.; Morgenstern, L.B. Acute stroke symptoms: Comparing women and men. *Stroke* **2009**, *40*, 2031–2036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Lewandowski, C.; Mays-Wilson, K.; Miller, J.; Penstone, P.; Miller, D.J.; Bakoulas, K.; Mitsias, P. Safety and outcomes in stroke mimics after intravenous tissue plasminogen activator administration: A single-center experience. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2015**, *24*, 48–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Cutler, J.A.; Sorlie, P.D.; Wolz, M.; Thom, T.; Fields, L.E.; Roccella, E.J. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in united states adults between 1988-1994 and 1999–2004. *Hypertension* **2008**, *52*, 818–827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Peters, S.A.E.; Carcel, C.; Millett, E.R.C.; Woodward, M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK biobank cohort study. *Neurology* **2020**, *95*, e2715–e2726. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Jacobs, M.M.; Ellis, C. Heterogeneity among women with stroke: Health, demographic and healthcare utilization differentials. *BMC Womens Health* **2021**, *21*, 160. [[CrossRef](#)]
28. Leppert, M.H.; Ho, P.M.; Burke, J.; Madsen, T.E.; Kleindorfer, D.; Sillau, S.; Daugherty, S.; Bradley, C.J.; Poisson, S.N. Young women had more strokes than young men in a large, united states claims sample. *Stroke* **2020**, *51*, 3352–3355. [[CrossRef](#)]
29. Hirani, S.P.; Beynon, M.; Cartwright, M.; Rixon, L.; Doll, H.; Henderson, C.; Bardsley, M.; Steventon, A.; Knapp, M.; Rogers, A.; et al. The effect of telecare on the quality of life and psychological well-being of elderly recipients of social care over a 12-month period: The whole systems demonstrator cluster randomised trial. *Age Ageing* **2014**, *43*, 334–341. [[CrossRef](#)]
30. Ollevier, A.; Aguiar, G.; Palomino, M.; Simpelaere, I.S. How can technology support ageing in place in healthy older adults? A systematic review. *Public Health Rev.* **2020**, *41*, 26. [[CrossRef](#)]
31. Nabavi, D.G.; Koennecke, H.C.; Ossenbrink, M.; Grau, A.; Busse, O.; Stroke Unit Kommission; Zertifizierungsausschuss der DSG; Vorstand der DSG; Zertifizierungsausschuss der DSG. Certification criteria for stroke units in germany: Update 2018. *Nervenarzt* **2019**, *90*, 335–342. [[CrossRef](#)]
32. Courtin, E.; Knapp, M. Social isolation, loneliness and health in old age: A scoping review. *Health Soc. Care Commun.* **2017**, *25*, 799–812. [[CrossRef](#)]

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname	Schlenker, Jan Steffen
Geburtsdatum	24.05.1992
Geburtsort	Braunschweig

SCHULISCHER WERDEGANG

2004 – 2011	Gymnasium Große Schule Wolfenbüttel
10.06.2011	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2011	Beginn Studium Wirtschaftsingenieurwesen Technische Universität Braunschweig
12.10.2017	Bachelor of Science (B. Sc.)
WS 2016	Beginn Studium Humanmedizin Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
06.09.2018	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M1)
07.04.2022	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M2)
23.05.2023	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (M3)
28.07.2023	Approbation als Arzt

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich in vielfältiger Art und Weise bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Kristina Szabo für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung, sei es durch die ständige Erreichbarkeit, den freundlichen Rat oder das durchweg konstruktive Feedback, in jeder Phase dieser Arbeit.

Auch möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Carolin Hoyer, Frau Dr. rer. nat. Anne Ebert und Frau Vesile Sandikci bedanken, die mich insbesondere am Anfang der Arbeit in der Planung und der statistischen Analyse der Daten unterstützt haben.

Besonderen Dank schulde ich meinem Bruder Lars Schlenker. Ohne seine statistische Expertise sowie seinen wissenschaftlichen Rat, auf den ich mehr als einmal während der Anfertigung dieser Arbeit angewiesen war, würde diese Dissertation vermutlich noch heute auf ihre Fertigstellung warten.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Geduld, Zuspruch und emotionale sowie finanzielle Unterstützung dieses Studium – und somit diese Arbeit – nicht möglich gewesen wäre.